Münster 1936 No 250
Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Kreuznacher Trinkbrunnen und Mutterlauge auf intermediäre Stoffwechselvorgänge

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

Vorgelegt von
Helmut Perabo
aus Kreuznach

1936

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. med. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Kreuznacher Trinkbrunnen und Mutterlauge auf intermediäre Stoffwechselvorgänge.

A. Einleitung . . . . . Seite 5

B. Versuchsergebnisse . . . . . Seite 21

I. Untersuchung der Stärkeverdauung . . . Seite 21

II. Untersuchung der Eiweißverdauung . . Seite 26

III. Untersuchung der Zuckerbildung in der Leber Seite 28

IV. Untersuchung der Milchsäurebildung im Gewebe . . . . . Seite 35

V. Untersuchung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe . . . . . Seite 37

VI. Untersuchung der Oxydationsvorgänge . . Seite 41

C. Zusammenfassung und Besprechung der Versuchsergebnisse . . . . . Seite 45

D. Schrifttum . . . . . Seite 49

Zu allen Zeiten der Menschheitsgeschichte standen Trink- und Bäderkuren bei der Behandlung von Krankheitszuständen in höchstem Ansehen. Wenn wir auch heute noch die Wirkung der Trinkkuren und Bäder nur unbefriedigend wissenschaftlich deuten können, so hat doch die alte Lehre vom „Brunnengeist" besonders bei Stoffwechselleiden ihre volle Berechtigung. Da die einzelnen Menschen auf Brunnenkuren verschieden stark ansprechen, so sind auch heute noch namhafte Kliniker geneigt, der Trinkkur jeden besonderen Wert für die Behandlung von Stoffwechselerkrankungen abzusprechen. Sie beziehen die erzielten Heilerfolge auf Aenderungen der Lebensbedingungen der Kranken wie z. B. auf die veränderte Diät, auf die Nervenentspannung und den Klimawechsel. Laien und auch Aerzte machen auch heute noch die Durchspülung des Körpers auf dem Nierenwege oder die Anregung der Darmtätigkeit wie z. B. durch Glaubersalz und Bitterwässer für die Wirkung der Trinkbrunnen verantwortlich. Neben diesen Organwirkungen sind für den Heilerfolg noch andere Faktoren beteiligt, die auf dem Gehalt der Quellen an Salzen beruhen. Durch die aufgenommenen Salze wird der Mineralhaushalt des Körpers tiefgreifend verändert. Die Lebensvorgänge des Körpers können nur dann normal ablaufen, wenn das Protoplasma, im wesentlichen eine Lösung von Eiweißstoffen, funktionstüchtig ist. Der normale Quellungszustand beruht auf einem bestimmten Gehalt an Salzen. Ist das Salzgemisch der Gewebssäfte verändert, so ist ein geordnetes Arbeiten der Zelle nicht mehr möglich. Da die Lebensvorgänge das Werk von Fermenten, also Stoffwechselerscheinungen sind, so kann der normale Ablauf der Lebensvorgänge sich nur bei einem Gleichgewicht der Elektrolyte vollziehen. Hierdurch wird der normale Quellungszustand der Biokolloide aufrecht erhalten, ohne den eine geordnete Fermentstätigkeit unmöglich ist. Wir finden also im Organismus Salze, die den Quellungszustand der Gewebskolloide erhöhen, und solche die ihn erniedrigen. Nur bei richtiger Mischung der Salze besteht eine normale Körperstruktur.

Die beiden hauptsächlichsten Anwendungsgebiete von Mineralwässern sind einmal die Trinkbrunnen und die Verwendung von Bädern. Ueber die Veränderungen des Stoffwechsels durch Mineralwässer ist bisher nur wenig bekannt. Dabei sind es doch gerade die Stoffwechselvorgänge, die einer Untersuchung leicht zugänglich sind. Bisher wurden im wesentlichen Veränderungen des Allgemeinbefindens für einen therapeutischen Erfolg gewertet. Ueber den Mechanismus der Wirkung war man sich jedoch völlig im Unklaren.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag liefern zur Frage der Stoffwechselwirkung von natürlichen Mineralwässern. Für die Untersuchung wurde Kreuznacher Mineralwasser gewählt, weil Bad Kreuznach meine Heimatstadt ist und mir durch die liebenswürdige Unterstützung der Kurverwaltung Trinkwasser und die bekannte Mutterlauge bereitwilligst in größeren Mengen zur Verfügung gestellt wurden. Es handelt sich bei den Kreuznacher Quellen um erdmuriatische Kochsalzquellen, weil diese neben Kochsalz noch einen nicht unbedeutenden Gehalt an Erdalkalien, besonders Calcium als Calciumchlorid aufzuweisen haben, während die Sulfate fast völlig fehlen. Ich führe hier als Beispiel die Analyse der Kreuznacher Inselquelle an, die Fresenius im Jahre 1928 aufgestellt hat und die in 1 kg der Lösung die nachfolgenden Bestandteile enthält:

Kaliumchlorid	0,2670
Natriumchlorid	13,2200
Natriumbromid	0,04114
Natriumjodid	0,000794
Lithiumchlorid	0,01104
Ammoniumchlorid	0,04074
Calciumchlorid	2,5520
Strontiumhydrocarbonat	0,1670
Bariumhydrocarbonat	0,0179
Magnesiumhydrocarbonat	0,2380
Magnesiumchlorid	0,1400
Magnesiumsulfat	0,00319
Calciumhydrophosphat	0,00003
Ferrohydrocarbonat	0,0370
Manganohydrocarbonat	0,00318
Borsäure (meta)	0,02827
Kieselsäure (meta)	0,02298
Titansäure	Spuren
	16,7900
Freies Kohlendioxyd	0,0818
	16,87 g

Wir ersehen hieraus also folgendes: der Gesamtgehalt an Salzen in einem kg der Lösung beträgt ungefähr 16 g, davon entfallen allein auf das Kochsalz 13 g. Die Mineralquelle enthält also ungefähr 1 % Kochsalz und gehört somit zu den schwachen Solquellen. Nun wird aber besonders in letzter Zeit darauf aufmerksam gemacht, daß gerade den Nebenbestandteilen einer Solquelle eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt. Dies zeigen besonders Aschoff, Vogt und Engelmann in ihren Arbeiten. Zuletzt sei noch erwähnt — als Beweis für die Reichhaltigkeit der Kreuznacher Quellen an Mineralien — daß die Kreuznacher Sole einen großen Reichtum an Radiumsalzen aufzuweisen hat und zwar sowohl in Form von festen Radiumbestandteilen (Radium, Radiothor, Aktinium) als auch in gasförmigem Zustand (Emanation). Große Verdienste um die Erforschung der Radioaktivität der Kreuznacher Quellen hat sich Aschoff erworben, der zuerst 1904 die Radioaktivität der Kreuznacher Solquellen nachgewiesen hat. Er stellte fest, daß die Konzentration pro Liter 25—170 ME beträgt. Nach den Untersuchungen des Heidelberger radiologischen Instituts (1925) wurden außerdem $6{,}9 \times 10^{-10}$ g Radium im kg nachgewiesen. Wie Aschoff in seinen Arbeiten beschrieb, beträgt die Reichhaltigkeit der Quellen an Radiummetall pro Jahr 373 mg.

Bei der Behandlung mit Radium müssen wir uns zunächst einmal klar machen, daß die Therapie mit der Emanation durchaus nicht gleichbedeutend ist mit der Behandlung mit Radium, ihrer eigentlichen Muttersubstanz. Letztere wirkt durchaus schädlich und zwar besonders in zellzerstörender Richtung. Zuerst wurde die Emanation von Stoklasa erforscht, der ihre Wirkung auf Pflanzen feststellte. Das Ergebnis seiner Arbeit war die Tatsache, daß schwache Dosen die Zellteilung begünstigen, starke dagegen sie zerstören. Im menschlichen Körper wurde besonders der Einfluß der Emanation auf die Fermente und die Harnsäureausscheidung untersucht. Als Autoren seien hier Gudzent, Straßburger, von Noorden und Engelmann genannt. Aus ihren Arbeiten ergab sich, daß die Radiumemanation zu einer Oxydationssteigerung in den Zellen führt, daß die Emanation auf dem Wege der Reizwirkung zu einer Leucocytose, einer Vermehrung des Hämoglobingehaltes des Blutes und einer Vermehrung der roten Blutkörperchen führt; außerdem stellten sie noch eine gesteigerte Harnsäureausscheidung fest.

Wenden wir uns zunächst den Bädern zu, d. h. ihrem Einfluß auf den Stoffwechsel. Da der Kochsalzgehalt der Kreuz-

nacher Sole nur etwa 1 % beträgt, braucht das Wasser nicht verdünnt zu werden. Wir bedienen uns vor allem der Mutterlauge, um das Wasser reicher an den wichtigen Nebenbestandteilen der Quelle zu machen. Denn die Mutterlauge ist ja nichts anderes als eine etwa auf das 100-fache eingedickte Salzlösung, in der die Quellsalze mit Ausnahme fast allen Kochsalzes, das vorher abgeschieden ist, enthalten sind. Durch Zusatz von Mutterlauge steigt also der Salzgehalt eines Solbades, der normalerweise nur 1,3—1,7 % beträgt, auf 2,1—2,5 %. Hierbei wird der Kochsalzgehalt nicht gesteigert, sondern nur der Gehalt an den wichtigen Nebenbestandteilen des Wassers, d. h. der übrigen Salze, die in z. T. sehr schwachen Konzentrationen im Wasser enthalten sind und gerade hierdurch einen nicht zu unterschätzenden Einfluß auf den Stoffwechsel ausüben. (Siehe unten.)

Um die schwierigen Vorgänge betreffs der Wirkung eines Solbades ganz verstehen zu können, sei einiges vorausgeschickt. Wir wissen, daß zunächst einmal jede Anwendung von Wasser eine funktionssteigernde Reizwirkung ausübt, und zwar unterscheiden wir hierbei drei Arten von Reizen, einmal den Wärmereiz, dann den mechanischen Reiz und schließlich den physikalisch-chemischen Reiz. Zu 1 ist zu bemerken, daß die Indifferenztemperatur (33°) bei Solbädern nach oben verschoben ist, daß Bad also subjektiv wärmer ist als ein gleiches Süßwasserbad. Der mechanische Reiz wirkt besonders als hydrostatischer Druck. Weit schwieriger ist es, die physikalisch-chemischen Reize zu verstehen. So kam es denn, daß auch heute noch zwei Richtungen bestehen, die sich z. T. sehr stark befehdet haben, wobei keine von ihrem Standpunkt weichen wollte. Die erste und ältere Richtung will von einer Aufnahme von Bäderbestandteilen durch die Haut nichts wissen. Sie vertritt den Standpunkt der Reizwirkung. Schon Geheimrat Trautwein, Kreuznach schrieb um 1850 „daß die Einwirkung des Bades zunächst eine rein physikalische sei, indem die Wassermenge durch ihre Temperatur und ihre durch den Salzgehalt erhöhte Druckkraft einen starken Einfluß auf den Körper ausübe, und sogleich ihre Leitungsfähigkeit für die Körperelektrizität geltend mache". Die weitere Einwirkung stellt er sich „als eine physikalisch-chemische vor, die durch Erweichung und Entfernung der oberflächlichen Epidermisschichten, des Schweißresiduums, eine Reizung der Hautnerven und ein Einsickern in die Drüsen charakterisiert sei". Er spricht dann weiter davon „daß eine Aufnahme von Mineralstoffen durch die Haut bei Eisen-, Jod- und Sublimatbädern direkt beobachtet

worden sei". Trautwein nimmt also sowohl eine Reizung des Hautnerven als auch eine Aufnahme von Salzen durch die Haut an. Nach Weichardt ist die Wirkung der Solbäder auch in Beziehung zu der Reizbehandlung, der sog. Protoplasmaaktivierung, zu bringen, wie sie bei der Reizkörperbehandlung durch Proteinkörper im Organismus erzielt wird. Schober, 1921—22, steht ebenfalls auf dem Standpunkt, daß nur eine Reizwirkung bei der Bädertherapie infrage komme. Eine Aufnahme der Salze durch die Haut lehnt er gänzlich ab. Groedel, Nauheim, referiert über die Funktionsänderung im Bade. Er stellt fest, daß die Haut nicht nur zum Schutz des Menschen da ist, daß sie vielmehr auch die Körpertemperatur reguliert, CO_2 abgibt und außerdem eine nicht unbeträchtliche Rolle im endokrinen System spielt. Nach ihm werden im Bade von der Haut aus durch die Drüsen auch der endokrine Apparat und der Stoffwechsel beeinflußt. Die Haut ist nur ein Glied in der Kette: Badewasser, endokrine Drüsen — vegetatives Nervensystem. Das Ergebnis seiner Arbeit faßt er dahin zusammen, daß der Salzgehalt des Wassers der wichtigste Faktor im Sinne einer Reiztherapie ist und ein Solbad einen Dauerreiz mit intensivster Beeinflussung des Körpermechanismus ist. Schazillo, Odessa, glaubt an eine jähe Störung in der Elektrolytzusammensetzung des Organismus durch eine Bäderkur. Er stellt fest, daß der Kochsalz- und Calciumgehalt des Blutes stark vermindert wird und dadurch die Badereaktion zustande kommt, die unter Umständen ziemlich stark verlaufen kann. Sie wird also begleitet von einer Gleichgewichtsstörung in der Tätigkeit des vegetativen Systems, deren alleinige Ursache die oben erwähnte Elektrolytverschiebung ist. Vollmer und Aschoff beobachteten ebenfalls eine vermehrte Kochsalz- und Calciumausscheidung im Harn nach Bädern. Vogt, Pyrmont, weist auf die engen Zusammenhänge zwischen der Hautveränderung und den innersekretorischen Störungen hin und macht auf die aktive Rolle der Haut im vegetativen Nervensytsem des Organismus aufmerksam. Entschieden aber weist er die Annahme einer Permeabilität durch die Haut zurück, d. h. also die Fähigkeit des Körpers, aus dem Bade irgendwelche Stoffe, vor allem Salze, durch die Haut aufzunehmen. Nach ihm ist ein Solbad vielmehr ein mächtiger Aktivator des vegetativen Systems. Die Reizwirkung eines Bades erfaßt er durch die folgenden Zusammenhänge: der Weg führt zunächst über die Haut, dann zum vegetativen Nervensystem, weiter über den Elektrolytverkehr und endigt schließlich an der Organfunktion. Das Bad ist nach Vogt nichts anderes als die Auswirkung einer Ladung von hochwer-

tigen Energien auf den Körper, die gewissermaßen als komplexer Reiz aufzufassen sind.

Kraus und Zondeck waren sozusagen die Entdecker der Beziehung des vegetativen Systems zum Leben der inneren Organe. Mit Vogt pflichtet auch Grunow dem Standpunkt bei, daß der Reiz, der durch ein Solbad auf die Haut übertragen wird, zugleich auch eine Nerven-, Zell- und Gefäßreizwirkung habe. Der Reiz entsteht zunächst im Gebiet der Haut selbst. Erst durch das Zusammenwirken der Nerven der Gefäße und des Zellsystems gelangt dann durch Fortleitung und Fernwirkung jener Reiz, der zuerst die Haut traf, zu dem erkrankten Organ und übt dort seine lindernde bzw. heilende Tätigkeit aus. Weiß schließt sich ganz diesen Ansichten an und weist der Bäderbehandlung den Charakter einer aktiven Autoimmunisierung zu. Nach Aschoff war die Anschauung über die Wirkung der Bäder bis vor wenigen Jahren folgende: „Zunächst findet im Bade ein thermischer Reiz statt, zu dem der hydrostatische Druck des Badewassers kommt. Die in den Bädern vorhandenen Salze üben weiter einen Reiz auf die Haut aus, die, da die Haut als ein selbständiges Stoffwechselorgan angesehen werden muß, auf diesen Außenreiz hin Stoffe produziert, die auf dem Blutwege den Stoffwechsel zu beeinflussen vermögen.“ Nach Stiller sind die Salze nicht nur während des Bades selbst wirksam. Er glaubt, daß die in den Hautporen zurückbleibenden Salzteilchen auch weiterhin noch eine Wirkung ausüben, also zu einer Zeit, in der die normale Reizwirkung des Bades längst vorüber ist. Bestätigt wurde dies durch die elektrocardiographischen Untersuchungen von Nicolai-Weißbein. Nach ihnen und überhaupt nach vielen anderen Autoren, die eine Permeabilität durch die Haut leugnen, spielt das vegetative System die Hauptrolle. Es ist gewissermaßen die Straße, die die Haut mit den nervösen Organen und diese wieder mit Herz, Gefäßen und endokrinem System verbindet. Nach ihnen ist eine weitgehende Beeinflussung der inneren Organe von der Haut aus über das vegetative Nervensystem möglich.

Den Gegenpol zu den oben genannten Aerzten, die jede Aufnahme von Salzen und Bäderbestandteilen durch die Haut ablehnten und das schon mehrfach zitierte vegetative Nervensystem allein für die Wirkung eines Bades verantwortlich machen wollen, bildet die neue Richtung, die heute allgemeine Anerkennung findet. So stand Schwenkenbecher auf dem Standpunkt, daß die Substanzen durch die Haut hindurchzudringen vermögen, welche im Wasser und Oel löslich sind, also die lipoidlöslichen Substanzen. Dies zeigte schon vor 30 Jahren

Overtom mit seinen Beobachtungen an der Froschhaut. Maliwa wies zunächst die Aufnahme von H_2S durch die Haut nach, Groedel die Aufnahme von CO_2. Daß auch Jod die Haut durchdringen kann, zeigten schon 1897 Aschoff und in neuerer Zeit Jürgens. Ebenso wiesen schon 1896—97 Vollmer und Aschoff nach, daß die Chlor- und Kalkabgabe im Urin durch Sole-Mutterlaugenbäder um täglich 4,99 g Kochsalz u. 0,09 g Kalk (CaO) stieg. Auch die Urinmenge nahm zu. Aehnliches stellte Keller fest. Die beiden Kreuznacher Forscher wagten damals aber noch nicht, die Ergebnisse darauf zurückzuführen, daß die Salze aus dem Bad durch die Haut aufgenommen wurden. Sie waren vielmehr der Ansicht, daß die Hauptursache in einem nervösen Einfluß auf das periphere Nervensystem zu suchen sei. Wohl hatten sie vorher schon eine Salzabgabe aus der Haut an Süßwasser quantitativ bewiesen, erklärten aber die Solbäderwirkung trotzdem als Reizwirkung, die an den sensiblen Organen der Haut angreift. Harpuder unterzog nun in neuerer Zeit diese ganzen Ergebnisse einer eingehenden Prüfung. Mit Recht bezeichnet er die Permeabilität der Haut „als Angelpunkt, um den sich der experimentelle Nachweis einer spezifischen, durch chemische Bestandteile hervorgerufenen Wirkung der Bäder überhaupt dreht". Nach ihm kann ein Effekt der Bäder neben den physikalischen Einflüssen der Wärme nur darin beruhen, daß gelöste Bestandteile in oder durch die Haut eindringen oder, daß der Körper durch oder von der Haut gelöste Bestandteile an das Badewasser abzugeben vermag. Bereits Höber hat eine physiologische Permeabilität angenommen. Auf Grund seiner Versuche stellte nun Harpuder fest, daß die Zellen der Haut für Elektrolyte durchgängig sind. Dasselbe behauptet Gildemeister. Beide zeigen, daß die Haut Ionen abgeben und aufnehmen kann. „Die Permeabilität ist funktionell variabel in Größe und Richtung". Harpuder nimmt eine bessere Durchgängigkeit für Kationen als Anionen an u. steht auf Grund seiner neueren ausgedehnten Versuche heute auf folgendem Standpunkt: „Die spezif. Bäderwirkung wird durch chemische Einflusse auf die Haut bedingt, durch Diffusionsvorgänge, bei denen der Mineralbestand der Haut geändert wird; die so bewirkten Funktionsänderungen der Haut beeinflussen den Gesamtorganismus und bewirken die Reaktionen, welche man bei den Mineralbädern beobachtet." Wie schon oben betont wurde, ist die Ionenkonzentration unserer Gewebssäfte Na-, K-, Ca- = 100 : 2 : 2 für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge von ausschlaggebender Bedeutung. Auf dem Antagonismus der Elektrolyte von Kalium und Calcium beruht die

Hauptwirkung. Zondeck wies auf die Parallelstellung von Kalium-Calcium-Gleichgewicht und Vagus-Sympathicus-Gleichgewicht hin, und zwar ist der Antagonismus K—Ca die Vorbedingung für den Antagonismus Vagus-Sympathicus. Wenn nun — so schreibt die Kreuznacher Aerzteschaft in ihrer Zeitschrift „Ueber die Wirkungsweise der Solbäder und Mutterlaugebäder" — danach der ständige Wechsel im Elektrolytsystem die Voraussetzung für die Lebenserscheinungen der Zellen ist, kann man annehmen, daß Störungen in diesem Wechsel zu Erkrankungen führen, andererseits aber auch Beeinflussungen, die das Ionengewicht wieder herstellen, Krankheitsheilende Wirkungen hervorrufen. Wenn also Hautzellen für Elektrolyte durchgängig sind, so ist die Beeinflussung der Ionenkonzentration durch salzhaltige Bäder begreiflich, ebenso die Wirkung auf das vegetative Nervensystem. Die Solbäderwirkungen auf den Eiweißstoffwechsel die in einer Steigerung desselben beruht, ist von Heubner, Langstein und Rietschel verschiedentlich untersucht worden. Fröhlich und Lehmann kommen durch ihre Versuche zu der Ueberzeugung, daß gewisse Bestandteile des Bades durch eine Art Adsorption in der Haut deponiert und dort lange festgehalten werden, ohne später in das Körperinnere zu dringen. (Besonders Kochsalz, Strontium, Lithium.) Es sei darauf hingewiesen, daß die Cloride von Lithium, Magnesium und Calcium hygroskopisch sind, also an der Luft Wasser anziehen. Werden nun geringe Mengen dieser Salze von der Haut festgehalten, so entsteht durch die ständige Wasseranziehung dieser Salze eine dauernde verstärkte Wasserverdunstung an der Körperoberfläche. Die Haut ist gewissermaßen von einem Verdunstungsmantel umgeben, wodurch ein ständiger Reiz auf die Haut und damit auf den gesamten Stoffwechsel ausgeübt wird. Bei Bädern von nicht hygroskopischen Substanzen z. B. reinen Kochsalzbädern liegen diese Bedingungen nicht vor. Vielleicht erklärt sich die Verstärkung der Wirkung von reinen Solbädern durch Zusatz von Mutterlauge durch die Gegenwart der hygroskopischen Salze. Reines Kochsalz ist nicht hygroskopisch, kann also nicht zur Ausbildung eines Verdunstungsmantels der Haut führen. (Therapeutisch bei Fieber z. B. Einreiben mit Magnesiumchlorid, wodurch eine Trockenheit der Haut vermieden wird.) Strasser steht jedoch dieser Annahme einer Adsorption äußerst skeptisch gegenüber. Er glaubt, daß sich diese Aufnahme in der Haut — falls eine solche überhaupt stattfindet — jedenfalls in sehr bescheidenen Grenzen bewegen dürfte. Ich bemerkte oben schon, daß es nicht allein Salze sind, die von der Haut adsorbiert bzw. resorbiert

werden. Das Badewasser enthält auch noch einen anderen wichtigen Stoff, der eine Aufnahme durch die Haut erfährt. Es ist die Radiumemanation, die in feinem gasförmigen Zustand im Quellwasser gelöst ist. Untersucht man die Wirkung der Emanationen auf den Organismus, so kommt man zu der Annahme, daß hier dieselben Diffusionsvorgänge vorherrschen wie bei den Salzen, daß also die gelöste gasförmige Radiumemanation die Haut zu durchdringen vermag. Drei Kreuznacher Aerzte und Forscher haben diesen Hypothese bestätigt. (Kemen, Neumann, Engelmann.) Nach Aschoff verhält sich der Vorgang folgendermaßen: die Wirkung ist eine zweifache. Einmal ist es die in den Körper eingedrungene Emanation — eine Aufnahme kann nur durch die Haut erfolgen, da die Luft oberhalb des Badewassers nur minimale Emanationsmengen enthält, die in keinem Verhältnis zu der ausgeatmeten Radiumemanation (5 bzw. 15fache Emanationsmenge) steht — dann die stundelang anhaltende Strahlenwirkung des auf den Körper während des Bades entstandenen radioaktiven Niederschlages. Es kommt also nicht nur der Radiumemanation eine starke Heilwirkung zu, wie dies Lazarus, Stickel, Lachmann u. a. m. an zahlreichen Versuchen bewiesen haben, sondern es spielen auch die aufgelösten Radiumsalze selbst eine nicht zu unterschätzende Rolle. Aschoff zeigte, wie schon oben angeführt wurde, daß diesen Substanzen ebenfalls eine Heilwirkung zukommt. Er stellte fest, daß ein Teil dieser Radiumsalze während des Bades sich auf der Körperoberfläche des Badenden niederschlägt und nach dem Bade auch noch nach längerer Zeit eine Strahlenwirkung ausübt. Vielleicht ist es eine Adsorption der Radiumsalze, so meint Aschoff, wie es Fröhlich und Lehmann beim Strontium und Lithium beobachtet haben.

Wenn man sich heute die Quellenanalysen betrachtet, so berichtet Aschoff weiter, werden keine Berechnungen mehr der in ihnen gelösten Salze angeführt, sondern nur Zahlen, die die Ionenmengen der einzelnen Elemente in einem kg des Mineralwassers angeben. Man weiß schon lange, daß in den Lösungen die Salze nicht als festverbundene Moleküle vorhanden sind, sondern daß vielmehr bei der Auflösung eine Trennung des Anion von dem Kation stattfindet. Wir haben also freie Ionen in den Mineralquellen, weshalb die Ionen auch in die Poren der Haut z. T. durch die Haut wandern können. Die Salze sind in den Lösungen und Heilwässern also dissoziiert. Nach Harpuder sind die Heilquellen nichts anders als äußerst kompliziert zusammengesetzte Elektrolytlösungen, die körpereigene Salze in z. T. unphysiologischen Konzentrationen und außerdem

körperfremde Salze enthalten. Weiter macht Harpuder darauf aufmerksam, daß man die Wirkung der nur in kleinsten Mengen vorhandenen Bestandteile der Heilquellen nicht übersehen dürfe (siehe oben Aschoff und Engelmann). So ist z. B. in letzterer Zeit besonders im hiesigen Pharmakologischen Institut nachgewiesen worden, daß Gifte in außerordentlich kleinen Mengen wirksam sind. Daher darf man sich heute der Tatsache nicht verschließen, daß der Menge nach im Hintergrund stehende Substanzen für die Wirkung einer Quelle wesentliche, wenn nicht die wesentlichsten Faktoren bilden. Aschoff stellt nochmals fest, daß folgende Erkenntnis heute allgemeine Anerkennung findet: „außer der Wärmewirkung der Mineralbäder und dem hydrostatischen Druck üben die in den Quellen gelösten dissoziierten Ionen der Badesalze und Gase auf die Haut eine Reizwirkung aus. Die Ionen lagern sich z. T. in die Hautporen und wandern auch durch sie hindurch, den Chemismus der Haut stark beeinflussend. Dieser Reiz wird durch das vegetative Nervensystem weitergeleitet, beeinflußt u. a. den Stoffwechsel und die Arbeit der endokrinen Drüsen. Weiter erfolgt eine Störung in der Elektrolytzusammensetzung im Organismus, die durch die fortlaufenden Bäder zunächst stürmisch werden kann, und durch deren langsamen Ausgleich nach und nach der Gesundungsprozeß eintritt."

Um zu erfahren, in welch minimaler Konzentration gerade die Bestandteile der Heilquellen, die nur in minimalster Menge vorhanden sind, in der Kreuznacher Sole vorkommen, halte ich es für angebracht, kurz die Zusammensetzung der Mutterlauge einmal in Form einer Tabelle anzuführen, die Aschoff im Jahre 1892 aufstellte.

Tabelle nach Gewichtsteilen auf 1000 g

Chlorcalcium	210,9250	Teile = g
Chlormagnesium	12,2600	„
Chlorstrontium	11,4010	„
Chlorkalium	25,4300	„
Chlornatrium	36,1000	„
Chlorlithium	5,5254	„
Brommagnesium	6,4006	„
Jodmagnesium	0,0090	„
Chlorrubidium	Spuren	
Chlorcaesium	Spuren	

Die Kreuznacher Solquellen werden nicht allein zu Bädern, sondern auch zu Trinkkuren verwendet. Die Mutterlauge diente bislang nur als Badezusatz zur Verstärkung der Solbäder. Wir werden später sehen, daß gerade die Mutterlauge als Trinkkur sehr geeignet wäre, vor allem dann, wenn es darauf ankommt, den Organismus an lebenswichtigen K-Mg- und Ca-Salzen anzureichern, die im Gegensatz zu den meist in unphysiologischen Mengen zugeführten NaCl-Salzen entzündungswidrig sind, weil sie den Kolloidzustand des Gewebes herabsetzen.

Bei der peroralen Zufuhr von Mineralwässern müssen wir zunächst damit rechnen, daß die in den Wässern enthaltenen Salze die Verdauung der Nahrungsstoffe im Magen-Darmtrakt verändern, entweder durch Veränderungen des Verteilungsgrades (Quellungszustand) der Nahrungsstoffe, besonders der Eiweißkörper oder aber durch direkte Einwirkung auf die Verdauungsfermente. Die Verdauung der Nährstoffe beginnt bereits im Mund und zwar der Kohlenhydrate, indem Stärke durch die Speicheldiastase, das Ptyalin, zu Maltose abgebaut wird, die als solche resorbiert wird. Im Magen müssen wir mit einer Abänderung der Eiweißverdauung durch Pepsin-Salzsäure rechnen und im Darm durch Trypsin und Erepsin. In gleicher Weise wie durch die Speicheldiastase erfolgt auch der Stärkeabbau durch die Pankreasdiastase, die nach allem, was wir darüber wissen, mit der Speicheldiastase identisch ist. Daß auch die Fettverdauung durch Salze beeinflußt wird, ist seit langem bekannt: Erinnert sei hier nur an die Bildung von unlöslichen Kalk-Fettseifen, wodurch ein Teil des Fettes der Resorption entgeht. Die mit Mineralwässern aufgenommenen Salze werden, falls sie nicht abführend wirken und mit dem Stuhlgang entleert werden, von der Darmschleimhaut aufgenommen und gelangen so auf dem Blutwege in den Organismus. Der Ueberschuß wird durch die Nieren ausgeschieden. Eine Ummineralisation des Organismus gelingt nur durch längere Durchführung einer Trinkkur. Die Ueberschwemmung des Organismus mit Salzen führt zu einem Auftreten von spezifischen Reizwirkungen auf den Gesamtorganismus. Seit langem bekannt ist die entzündungswidrige, gewebsabdichtende Wirkung des Calciums, das das sympathische Nervensystem erregt. K- und Mg-Salze hingegen wirken erregend auf das parasympathische System. Es besteht ein Ionenantagosnismus zwischen Magnesium und Kalium einerseits und Calcium andererseits. Durch Zufuhr dieser Salze ist es möglich, auf das gesamte vegetative System einzuwirken.

Bei diesen Einwirkungen handelt es sich wiederum um Veränderungen des Kolloidzustandes des Gewebes und um Abän-

derung der normalen Fermenttätigkeit. In erster Linie müssen wir bei den Salzwirkungen an eine Beeinflussung der oxydativen Zelleistungen denken. Da die Verbrennungsvorgänge im Körper nicht an den Nährstoffen Fett, Eiweiß und Kohlenhydraten ansetzen, sondern erst an ihren tieferen Abbauprodukten, so ist zu erwarten, daß auch die anaeroben Spaltungsvorgänge, die der Oxydation vorausgehen, durch Salze beeinflußt werden. Die beiden körpereigenen Kohlenhydrate sind das Glykogen und der Traubenzucker. Unter anaeroben Bedingungen wird das Depotkohlenhydrat, — Glykogen, in allen Organen, besonders reich in der Muskulatur, zu Milchsäure gespalten, in der Leber aber zu Traubenzucker und nicht in Milchsäure umgewandelt. Bei der Untersuchung der Wirkungsweise von natürlich vorkommenden Mineralwässern müssen wir uns vergegenwärtigen, daß wir es stets mit Gemischen von vielen Salzen zu tun haben. Es handelt sich also stets um die Kombinationswirkung der einzelnen Bestandteile. Diese vorauszusagen ist vollkommen unmöglich, da wie besonders Haarmann an der Milchsäurebildung im Gewebe aus verschiedenen Kohlenhydraten zeigte, alle theoretisch denkbaren Möglichkeiten der Kombinationswirkung von zwei Milchsäurebildnern sich verwirklichen lassen. Es kann sich zunächst die Wirkung der einzelnen Bestandteile addieren, zweitens potenzieren, drittens abschwächen, viertens aufheben und fünftens kann sogar eine Umkehrwirkung auftreten, d. h. steigern beide Substanzen für sich den Stoffwechsel, so können sie bei gleichzeitiger Einwirkung den Stoffwechsel herabsetzen. In den natürlichen Mineralwässern ist besonders die Wirkung der sog. Nebenbestandteile nicht zu unterschätzen, zumal sich in zahlreichen Arbeiten aus dem hiesigen Institut immer wieder gezeigt hat, daß selbst enorme Verdünnungen von Arzneistoffen stark stoffwechselwirksam sein können. (Haake, Hillen, Strickling, Steinkamp, Teerling, Krebs und Harpuder (Biochem. Z. 193, 380 1928.) So fand z. B. Haarmann als Optimum der Thyroxinwirkung eine Verdünnung von 10^{-14} — 10^{-16}. Die Oxydationsvorgänge in der Zelle waren bei diesen Konzentrationen um rund 35 % gesteigert, maximal um über 80 %. Mit ansteigender Konzentration ging die Wirkung des Thyroxins auf den Sauerstoffverbrauch sehr stark herunter. Bei einer Verdünnung von $1 \cdot 10^{-10}$, also einer um 10 000 bis 1 Million höherer Konzentration, war keinerlei Einwirkung auf den Stoffwechsel festzustellen und bei noch höheren Konzentrationen trat eine sehr erhebliche Hemmung der Sauerstoffaufnahme auf. Diese Versuche sind ein Beweis dafür, daß die Wirkungsstärke eines Arznei-

mittels nicht mit der Konzentration zuzunehmen braucht, sondern meist mit der Verdünnung. Die Versuche zeigen weiterhin, daß hohe Konzentrationen von Arzneimitteln umgekehrt wirksam sein können wie starke Verdünnungen. Es ist dies ein Verhalten, wie es ganz der Arndt-Schulz'schen Regel entspricht, die besagt, daß kleine Gaben von Arzneimitteln die Lebenstätigkeit anfachen, mittlere sie fördern, starke sie hemmen und stärkste sie aufheben. Ein Nebenbestandteil der Kreuznacher Sole ist metallisches Radium und zwar die Konzentration $6{,}9 \times 10^{-13} = 6{,}9 \times 10^{-10}$ g im Liter. Es ist eine Konzentration, von der unbedingt Stoffwechselwirkungen zu erwarten sind, beträgt doch diese Konzentration das 100 — 10 000 fache der für das Thyroxin optimalen Konzentration. Es ist im Sinne der Arndt-Schulz'schen Regel zu erwarten, daß diese sehr geringen Radiummengen die Lebenstätigkeit anregen, zumal wir wissen, daß größere Mengen die Lebenstätigkeit aufheben. Diese Erkenntnis ist vielen Medizinern ungeläufig, da sie von der irrigen Anschauung befangen sind, daß eine Arzneimittelwirkung umso sicherer auftreten müsse, je höher die verwendete Arzneimittelmenge sei. Sie können sich nicht mit den z. T. niedrigen homöopathischen Gaben von Arzneimitteln befreunden, da sie von ihnen keinerlei materielle Wirkung erwarten. Sie können es nicht verstehen, daß eine Verordnung von z. B. Sulfur D 6 die gleichen Wirkungen wie die tausendfach höhere Menge D 3 ausüben könne. Sie verurteilen die Homöopathie wegen der geringen Gaben, die sie verordnet, obgleich das Wesen der Homöopathie garnicht in der Verschreibung von geringen Arzneimittelmengen beruht, sondern auf dem Similegrundsatz. Dieser besagt, daß Krankheiten durch Mittel geheilt werden mögen, die beim Gesunden in größeren Mengen ein ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Die Homöopathie betrachtet die Krankheitssymptome als Heilungsvorgänge des Körpers, die unterstützt werden müssen. Betrachtet man die Ergebnisse der zahlreichen im hiesigen Institut angefertigten Arbeiten über die Wirkung von Giften auf Stoffwechselvorgänge, so ersieht man, daß beim Uebergang von einer Zehnerpotenz zu einer anderen die Stoffwechselwirkungen sich nur wenig verändern. (Rathert, Marke, Haake.) Es kommt also garnicht so sehr darauf an, ob bei stärkeren Verdünnungen z. B. D 3 oder D 6 gegeben wird. Die Wirkung dieser stark von einander abweichenden Verdünnungen ist im Prinzip gleich. Erst bei sehr hohen Gaben kehrt sich die Wirkungsrichtung um.

Um diese Verhältnisse an einem Zahlenbeispiel zu erläutern, sei hier auf die Tabelle 2 aus der Arbeit von Haarmann

hingewiesen. (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 180, 167, 1936.) Siehe auch Tabelle 1 meiner Arbeit. Allgemein bekannt ist, daß Thyroxin den Grundumsatz des lebenden Tieres steigert, die Oxydationsvorgänge sind also erhöht. Alle Versuche am überlebenden Gewebe durch Thyroxinzusatz, die zu fordernde Oxydationssteigerung nachzuweisen, mußten, wie Haarmann nachwies, deshalb fehlschlagen, weil die Untersucher zu hohe Thyroxinkonzentrationen verwendeten. Es gelang nicht, durch Zusatz „selbst großer Mengen von Thyroxin" eine Steigerung der Oxydation zu erzielen. Die Autoren verwendeten unphysiologische Thyroxinkonzentrationen, weswegen ihre Arbeiten zum Scheitern verurteilt sein mußten. Die in Tabelle 1 angeführten Versuche wurden am mit Wasser ausgewaschenen Skelettmuskel von Kaninchen angestellt. Durch das Auswaschen mit Wasser werden die Brennstoffe aus dem Gewebe entfernt, sodaß das derart vorbehandelte Gewebe keinerlei Sauerstoff mehr aufnimmt. Werden bernsteinsaures Natrium und hexosediphosphorsaures Natrium hinzugefügt, so setzt die Sauerstoffaufnahme sofort kräftig ein infolge Verbrennung der zugeführten Substanzen. Die Versuchsanordnung war die Warburg'sche Apparatur mit Barcroft-Manometern. Die Sauerstoffaufnahme ist in cmm pro gr Gewebe und Stunde angegeben, ferner in Prozenten des Kontrollversuchs ohne Thyroxinzusatz. Die Oxydation der beiden Verbindungen wurde am Gewebe desselben Tieres untersucht. Wie aus den Versuchen hervorgeht, ist die Thyroxinwirkung bereits in Verdünnungen $1 \cdot 10^{-19}$ leicht gesteigert. Es sei hier darauf hingewiesen, daß in 1 ccm dieser Verdünnung immerhin noch 100 Moleküle Thyroxin enthalten sind. Ist rein rechnerisch kein Thyroxinmolekül mehr vorhanden, so treten auch keinerlei materielle Wirkungen mehr auf. Mit dieser Feststellung ist die Verschreibung von homöopathischen Hochpotenzen ad absurdum geführt. Mit ansteigender Konzentration nimmt der Sauerstoffverbrauch schnell zu und erreicht bei der Konzentration $1 \cdot 10^{-16}$ sein Maximum. Die Oxydation der Bernsteinsäure ist hier um 56 %, die der Hexosediphosphorsäure um 36 % gesteigert. Mit weiter zunehmender Konzentration sinkt der Sauerstoffverbrauch wieder ab. Bei der Verdünnung $1 \cdot 10^{-10}$ Thyroxin ist der Indifferenzpunkt erreicht, d. h. bei dieser Thyroxinkonzentration erfolgt keinerlei Einwirkung auf die Oxydation der Bernsteinsäure. Der Indifferenzpunkt für die Oxydation der Hexosediphosphorsäure liegt bei der Verdünnung $1 \cdot 10^{-14}$ — $1 \cdot 10^{-13}$ Thyroxin. Unter der Thyroxinwirkung beobachten wir bei bestimmten Konzentrationen also gleichzeitig Steigerung und Hemmung von Oxydationsvorgängen. Die gleiche Konzentration Thy-

roxin $1 \cdot 10^{-12}$ steigert z. B. die Verbrennung der Bernsteinsäure um 16 %, hemmt aber die Verbrennung der Hexosediphosphorsäure um 11 %. Die einzelnen fermentativen Zelleistungen werden durch ein Gift also niemals in der gleichen Stärke und unter Umständen auch nicht in der gleichen Richtung verändert. Höhere Thyroxinkonzentrationen von $1 \cdot 10^{-5}$ hemmen die Oxydationen um über 30 %. Im Sinne der homöopathischen Verordnung von geringen Mengen Arzneimitteln sei gesagt, daß die Thyroxynkonzentrationen 10^{-13} und 10^{-17} die Oxydation der Bernsteinsäure um den gleichen Betrag steigert. Es wird uns jetzt auch verständlich, daß die Wirkung von Arzneistoffen auf den Stoffwechsel bereits durch sehr minimale Mengen verändert sein können. Von den zahlreichen unter der Leitung von Haarmann im hiesigen Institut ausgeführten Arbeiten seien nur wenige Beispiele zur Erhärtung der oben angeführten Tatsachen gegeben. Strophantin (Többen, Leppelmann) steigert wie die übrigen Digitalisglykoside die Milchsäurebildung im Gewebe in „kleinen therapeutischen" Konzentrationen und hemmt sie in großen toxischen Gaben. Der Sauerstoffverbrauch verhält sich ähnlich. Coffein steigert nach Fischer die Verwertung der Kohlenhydrate in kleinen Gaben und verschlechtert sie in hohen Konzentrationen. Monobromacetat, Fluorid und Oxalat heben nach Haarmann (Biochem. Zeitschr. 256, 326, 350, 1932) in höheren Konzentrationen die Milchsäurebildung im Gewebe vollkommen auf und steigern sie in starken Verdünnungen. (Dickel). Nach Gronau wird die Hefegärung durch Fluorid und Bromacetat in höheren Konzentrationen vollkommen unterdrückt und in starken Verdünnungen durch Bromacetat (nicht Fluorid) gesteigert. Nach Niggebrügge wird der Glukoseabbau im Gewebe durch niedrige Insulinkonzentrationen gesteigert und durch hohe verschlechtert.

Das Verhalten all dieser Stoffwechselvorgänge folgt also der Arndt-Schulz'schen Regel. Es sei aber darauf hingewiesen, daß die Arndt-Schulz'sche Regel, die man früher sogar als Arndt-Schulz'sches biologisches Grundgesetz bezeichnete, nur eine Regel ist, die nicht in allen Fällen Allgemeingültigkeit hat. Besonders gilt das nach der Erfahrung des hiesigen Instituts für die Wirkung von Giften auf die Verdauungsfermente.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst untersucht, in welcher Weise der Stärkeabbau durch die Speichel- und Pankreasdiastase durch wechselnde Verdünnungsgrade von Trinkbrunnen und Mutterlauge verändert wird. In weiteren Versuchsreihen wurde die Einwirkung auf die Eiweißverdauung durch Pepsin-Salzsäure und durch Pankreatin untersucht. Die anaerobe

Glykogenspaltung wurde an der Milchsäurebildung im Skelettmuskelgewebe eines Kaninchens verfolgt, die Verzuckerung des Leberglykogens an Rinderleber. Als Maß für die Größe der Gewebsoxydationen und ihre Beeinflussung durch die Salzlösungen diente die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme durch fein zerkleinertes Gewebe des Skelettmuskels und der Leber vom Rind.

Tabelle 1

Ausgewaschener Muskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung		cmm O_2 pro g u. Std.		O_2 : % d. Kontrolle	
		Bernsteinsäure	Hexosediphosphors.	Bernsteinsäure	Hexosediphosphors.
Kontrolle		154	150	100	100
Thyroxin	1.10^{-20}	156	152	101	101
	1.10^{-19}	163	155	106	103
	1.10^{-18}	171	164	111	105
	1.10^{-17}	188	174	122	116
	1.10^{-16}	240	205	156	137
	1.10^{-15}	192	171	125	114
Kontrolle		153	150	100	100
Thyroxin	1.10^{-15}	191	171	125	114
	1.10^{-14}	188	148	123	99
	1.10^{-13}	185	146	121	97
	1.10^{-12}	178	133	116	89
	1.10^{-11}	174	126	114	84
	1.10^{-10}	164	123	107	82
Kontrolle		154	150	100	100
Thyroxin	1.10^{-10}	158	122	103	81
	1.10^{-9}	139	114	90	76
	1.10^{-8}	119	113	77	75
	1.10^{-7}	115	112	75	75
	1.10^{-6}	99	109	64	73
	1.10^{-5}	94	100	61	67

I. Untersuchung der Stärkeverdauung.

Die erste Einwirkung auf fermentative Vorgänge im Körper sind bei der Verwendung von Mineralwässern zu Trinkkuren bereits im Munde denkbar. Hier beginnt die Verdauungstätigkeit und zwar bildet die Speicheldiastase, das Ptyalin aus der mit der Nahrung aufgenommenen Stärke Maltose. Frisch entleerter Speichel reagiert schwach alkalisch. Das Wirkungsoptimum der salzfreien Speicheldiastase liegt bei einem Säuregrad von Ph = 6,1, der Salzdiastase bei Ph von 6,8, wie die Untersuchungen von K. Myrbäck (Z. f. physiol. Chem. 159, 1, 1926) zeigten. Die salzfreie Amylase besitzt bei ihrem Wirkungsoptimum Ph = 6,1 eine Aktivität, die etwa 40 % von der bei der Ph = 6,8 maximal durch NaCl erreichbaren ausmacht. Echte Salzamylasen sind die Clorid-, Bromid-, Jodid-, Nitrat- und Chloratamylasen. Bei saurer und besonders alkalischer Reaktion erlischt die Aktivität der Speichel- und Pankreasdiastase, die nach allem, was wir darüber wissen, mit einander identisch sind, sehr schnell. Vergleiche hierzu die Arbeiten von Haarmann mit Bartscher und Folsche. Bei alkalischer Reaktion schützen Chloride, Bromide, Jodide und Sulfate die Diastase vor dem Zerfall, sodaß auch eine Reaktion, bei der die Aktivität der salzfreien Diastase bereits erloschen ist, noch eine Verzuckerung der Stärke zeigt. Diese Tatsache ist von großer Bedeutung, weil sonst im Darmsaft der Stärkeabbau durch die Pankreasdiastase nur in ganz geringem Umfang stattfinden könnte. Nach Auerbach und Pick (Arbeit aus dem kaiserlichen Gesundheitsamt 43, 155, 1912) beträgt die Reaktion des alkalischen Duodenalsaftes Ph = 8,3. Der Stärkeumsatz der salzfreien Pankreasdiastase ist bei dieser Reaktion erloschen.

Methodik.

Als Maß für die Größe des Stärkeumsatzes durch den Speichel- und Pankreasdiastase diente die Bestimmung des Endproduktes der Stärkespaltung, der Maltose, nach der Methode von Willstätter und Schudel (Berichte der chem. Ges. 51, 780, 1918) in der Versuchsanordnung von Willstätter, Waldtschmidt-Leitz und Hesse (Z. f. physiol. Chem. 126, 143, 1923). Das Verfahren beruht darauf, daß die freie Aldelydgruppe der Maltose durch alkalische Jodlösung zu der entsprechenden Säure oxydiert wird. Das nicht verbrauchte Jod wird nach Ansäuren mit Salzsäure gegen Thiosulfat zurücktitriert. 1 ccm n/10 Jod entspricht 17,1 mg Maltose.

Als Fermentmaterial wurde in den Phtyalinversuchen (Tabelle 2—4) frisch gewonnener, nicht dialysierter Speichel verwendet, zu den Pankreasdiastaseversuchen Pankreatin (absolut. Merck). Das Pankreatin enthält sämtliche im Pankreas vorkommende Fermente, also neben der Diastase noch Trypsin und Lipase.

Die Versuchsansetzung war folgendermaßen zusammengestellt:

10 ccm 2,5%iger Stärkelösung (lösliche Stärke Merck),
5 ccm Wasser bzw. Pufferlösungen (Natriumacetat, essigsaurer Puffer n/10 Ph = 6,6 bzw. 3,5),
5 ccm Zusätze (Trinkbrunnen oder Mutterlauge) bzw.,
5 ccm Wasser im Kontrollversuch,
5 ccm Fermentlösung.

Die Gesamtflüssigkeitsmenge betrug somit 25 ccm.

Die Konzentration der Stärke im Versuchsansatz war mithin 1 %, der verwendeten Pufferlösung n/50. Die Konzentration der Zusätze 1/10 — 1/1 Million. Die Verdünnung des Speichels war 1 : 100 und die des Pankreatins 1 : 2000. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt und nach 2 Std. durch Zusatz von 10 ccm n/10 Jodlösung + 10 ccm einer 2%igen Natronlauge unterbrochen. Nach 15 Min. Stehen, währenddessen die Oxydation der Aldehydgruppe zur Caroxylgruppe vor sich ging, wurde mit 3 ccm einer auf das doppelte mit Wasser verdünnten konzentrierten Salzsäure angesäuert und das nicht verbrauchte Jod mit n/25 Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Die im Leerversuch verbrauchte Jodmenge, die nur sehr gering ist, wurde von der Jodmenge in den Verdauungsversuchen abgezogen. Die in den Tabellen angegebenen Zuckerwerte beziehen sich auf den gesamten Versuchsansatz.

Eine mit Wasser auf das 10 fach verdünnte Mutterlauge bewirkt eine Gefrierpunktsdepression von $\nabla = -2{,}02^{\circ}$, ist also 3,61 fach hyperton, während unverdünnter Trinkbrunnen eine Gefrierpunktsdepression von $\nabla = -0{,}66^{\circ}$ zeigt, also 1,18 fach hyperton ist. Die gleiche Verdünnung der Mutterlauge besitzt also einen 27-fach höheren osmotischen Druck als der Trinkbrunnen. Die Gefrierpunktserniedrigung wurde mittels des Beckmann'schen Apparates festgestellt.

Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen 2—7 zusammengestellt. In den Tabellen sind zunächst die Maltosewerte in mg angeführt und sodann der besseren Uebersicht halber die in den Zusatzversuchen gefundenen Maltosewerte auf den Kontrollversuch = 100 bezogen.

Tabelle 2

Speichel Acetatpuffer, $P_H = 6{,}6$, n/50

Verdünnung	mg Maltose		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	120,4	120,4	100	100
1/1000000	122,5	122,5	102	102
1/100000	123,9	123,9	103	103
1/10000	123,2	124,6	102	104
1/1000	122,5	124,6	102	104
1/100	121,8	121,1	101	101
1/10	121,1	93,1	101	77

Tabelle 3

Speichel Acetatpuffer, $P_H = 3{,}50$, n/50

Verdünnung	mg Maltose		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	7,0	7,0	100	100
1/1000000	7,0	7,0	100	100
1/100000	7,0	7,0	100	100
1/10000	7,0	7,0	100	100
1/1000	8,4	10,3	120	147
1/100	9,8	16,1	140	230
1/10	11,9	28,0	170	400

Tabelle 4

Speichel Boratpuffer, $P_H = 8{,}20$ m/50

Verdünnung	mg Maltose		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	71,4	71,4	100	100
1/1000000	72,1	77,0	101	108
1/100000	72,1	81,2	101	114
1/10000	73,5	89,6	103	126
1/1000	79,8	102,2	112	143
1/100	100,8	111,3	141	156
1/10	105,0	86,1	147	121

Tabelle 5

Pankreatin Acetatpuffer, $P_H = 6{,}6$

Verdünnung	mg Maltose		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	60,2	60,2	100	100
1/1000000	61,6	60,9	102	101
1/100000	60,9	66,5	101	110
1/10000	67,7	69,3	112	115
1/1000	72,1	74,9	120	119
1/100	74,2	50,4	123	84
1/10	61,6	44,8	102	75

Tabelle 6

Pankreatin Acetatpuffer, $P_H = 3{,}50$

Verdünnung	mg Maltose		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunuen	Mutter-lauge
Kontrolle	6,3	6,3	100	100
1/1000000	6,3	6,3	100	100
1/100000	6,3	6,3	100	100
1/10000	6,3	6,3	100	100
1/1000	6,3	7,0	100	111
1/100	8,4	11,2	134	178
1/10	9,8	24,5	155	388

Tabelle 7

Pankreatin Boratpuffer, $P_H = 8{,}20$

Verdünnung	mg Maltose		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	44,8	44,8	100	100
1/1000000	45,5	45,5	102	102
1/100000	47,6	49,7	106	111
1/10000	49,0	59,5	109	133
1/1000	56,0	77,7	125	174
1/100	77,0	77,7	172	174
1/10	85,4	79,8	191	178

Bei schwach-saurer Reaktion, entsprechend dem Reaktionsoptimum der Salzamylasen Ph = 6,6, üben weder Trinkbrunnen noch Mutterlauge irgendwelchen Einfluß auf die Stärkeverzuckerung aus. Lediglich durch 1/10 Mutterlauge wird die Zuckerbildung um rund 20 % eingeschränkt.

Im Magen wird die Speicheldiastase durch die salzsaure Reaktion des Magensaftes schnell unwirksam. Bereits bei einem Ph von 3,5 beträgt der Stärkeumsatz nur 6 % des bei Ph = 6,6 erreichten, wie aus den Versuchen hervorgeht (Tabelle 3). Durch Zusatz von Trinkbrunnen und Mutterlauge erreichen wir eine nicht unerhebliche Steigerung des Stärkeabbaus, durch 10-fach verdünnte Mutterlauge um das vierfache. Die Salzlösungen haben mithin das Ptyalin in gewissem Umfange vor dem Zerfall geschützt. Diese Feststellung ist insofern wichtig, als sie zeigt, daß der Stärkeabbau durch den mit der Nahrungsaufnahme verschluckten Speichel auch noch im Magen stattfindet, wissen wir doch, daß die Vermischung des Speisebreies mit der Magen-Säure nur langsam erfolgt.

Bei alkalischer Reaktion fördern Trinkbrunnen und Mutterlauge mit ansteigender Konzentration die Zuckerbildung aus Stärke. (Tabelle 4.) Die höchsten Maltosewerte finden wir bei einer Verdünnung des Trinkbrunnens von 1 : 10 und der Mutterlauge von 1 : 100. Die Zuckerbildung ist hier um rund 50 % gegenüber der Kontrolle gesteigert.

Die Wirkung der Pankreasdiastase bei schwach saurer Reaktion (Tabelle 5) wird besonders durch mittlere Verdünnungen der Salzlösungen leicht gesteigert (um rund 20 %) und nur durch höhere Konzentrationen (1 : 10, 1 : 100) von Mutterlauge leicht verzögert. Bei stark saurer Reaktion (Tabelle 6) üben wie bei der Speicheldiastase höhere Konzentrationen der Salzlösung einen schützenden Einfluß auf das diastatische Ferment aus. Die Ergebnisse der Tabelle 7 zeigen, daß bei alkalischer Reaktion, dem Darmsaft entsprechend, die Verzuckerung der Stärke mit ansteigender Salzkonzentration erheblich gefördert wird. Bei einer Verdünnung 1 : 10 Trinkbrunnen beträgt die Mehrbildung 90 %, 1 : 10 Mutterlauge rund 80 %.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Verdauung der Stärke sowohl durch den Speichel als auch durch die Pankreasdiastase durch Trinkbrunnen und Mutterlauge nicht verschlechtert wird, sondern, das gilt besonders für die Stärkespaltung im Darm, ganz erheblich verbessert wird.

II. Untersuchung der Eiweißverdauung.

In der zweiten Versuchsreihe wurde die Einwirkung der Kreuznacher Wässer auf die Eiweißverdauung untersucht. Geprüft wurde der Einfluß der Salzmischungen auf die Pepsinverdauung von Eiweiß und der Trypsinverdauung von Gelatine.

Die Eiweißabbauprodukte bei der Pepsin- und Trypsinverdauung wurden jodometrisch bestimmt. Diese Methode geht auf K o b e r zurück, wurde aber wegen der Schwierigkeit der Ausführung kaum angewandt. Sie wurde von H a a r m a n n (beschrieben bei W ä s c h e) modifiziert und zu einer leicht ausführbaren Methode umgestaltet. Sie beruht darauf, daß Aminosäuren und Polypeptide in schwach alkalischem Medium mit Kupferhydroxyd lösliche Komplexverbindungen bilden (Biuretreaktion). Das in Lösung gegangene Kupfer wird jodometrisch bestimmt.

Für die Untersuchungen des Eiweißabbaues wurden folgende Lösungen verwendet. 1. Eiereiweißlösung:

25 g Eiereiweiß (Albumen ovi sicc. Merck) werden bei 40 ° in ½ l Wasser aufgelöst und mit 500 ccm einer 0,25 n Salzsäurelösung unter ständigem Umrühren versetzt.

2. Gelatinelösung.
25 g Gelatine werden in ½ l Wasser von 40 ° gelöst.
3. Boratpufferlösung. Ph = 8,3.
4. Frisch hergestellte Pepsinlösung 1 %, vor dem Versuch frisch hergestellt. (Pepsin absolut. Merck.)
5. Pankreatinlösung, 2%ig (Pankreatin. absolut. Merck).
6. 10%ige Kupfersulfatlösung.
7. Suspension von 200 g Magnesiumoxyd auf 3 l Wasser.
8. Eisessig.
9. Kaliumjodidlösung. 100 g KJ auf 250 ccm Wasser.
10. n/100 Natriumthiosulfatlösung.
11. Stärkelösung. 1 g lösliche Stärke auf 100 ccm H_2O.

Die Versuchsansätze waren folgendermaßen zusammengestellt: a) für die Pepsinverdauung.

10 ccm salzsaure Eiereiweißlösung.
5 ccm Zusätze (Kontrollversuch: Aqu. dest.; in den Hauptversuchen: Salzlösungen).
10 ccm 1%ige Pepsinlösung.

b) für die Pankreatinverdauung.

5 ccm 5%ige Gelatinelösung.
10 ccm Boratpuffer.
5 ccm Zusätze.
5 ccm 2%ige Pankreatinlösung.

Die Konzentration des Pepsins bzw. Pankreatins beträgt mithin 0,2 % und der Eiereiweißlösung 1 %. Die Konzentration der Salzsäure in den Pepsinversuchen 0,05 n.

Die Versuchsansätze blieben 6 Std. lang bei Zimmertemperatur der Verdauung überlassen. Sie wurden sodann durch Zusatz von 25 ccm Kupfersulfat und 50 ccm Magnesiumoxydsuspension unterbrochen. Der Flascheninhalt wurde öfters gut umgeschüttelt. Das durch Umsetzung von Kupfersulfat mit Magnesiumhydroxyd entstehende Kupferhydroxyd schlägt alles nicht verdaute Eiweiß nieder. Nach 2-stündigem Stehen wird der Flascheninhalt durch ein Faltenfilter filtriert. Das stets vollkommen klare Filtrat ist in Gegenwart von Aminosäuren und niedrigen Peptiden tiefblau gefärbt, bei Anwesenheit von höheren Peptiden violett. Das in Lösung gegangene Kupfer wurde in 50 ccm des Filtrates bestimmt, indem zunächst das Filtrat mit 3 ccm Eisessig angesäuert wurde, wodurch die blaue Kupferfärbung verschwindet. Sodann werden 6 ccm KJ-Lösung hinzugefügt. Durch Umsetzung des Cuprisalzes mit KJ entsteht Cuprojodid und freies Jod. ($Cu'' + 2\ J' = CuJ + \frac{1}{2}\ J_2$.) DieLösung färbt sich durch das freiwerdende Jod braun. Ein Atom Kupfer scheidet ein Atom Jod aus, das gegen n/100 Natriumthiosulfat nach Zusatz von 1 ccm Stärke als Indikator bis zum Verschwinden der blauen Jodfarbe titriert wird. Im direkten Versuch, der sofort zu Versuchsbeginn unterbrochen wurde, findet kein Jodversuch statt. In den in Tabellen 8 und 9 zusammengefaßten Ergebnissen ist zunächst der Jodverbrauch in ccm und sodann der Eiweißumsatz in den Zusatzversuchen in % der Kontrolle angegeben.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wird die Pepsinverdauung (Tabelle 8) durch Trinkbrunnen und Mutterlauge in keiner Weise irgendwie verändert. Die tryptische Verdauung (Tab. 9) verhält sich etwas anders. Auch hier sind stärkere Verdünnungen der Salze ohne Einfluß. Höhere Konzentrationen hingegen steigern die Gelatineverdauung durch Pankreatin, ein auf das 10-fache verdünnter Trinkbrunnen um 13 % und die gleiche Verdünnung Mutterlauge um 59 %. Wir können aus den Versuchen also folgern, daß Trinkbrunnen die Eiweißverdauung im Darm leicht fördern wird.

III. Untersuchung der Zuckerbildung in der Leber.

Nachdem die im Trinkbrunnen enthaltenen Salze bei der peroralen Zufuhr ihre Wirkung auf die Verdauungstätigkeit entfaltet haben, werden sie resorbiert und gelangen zunächst durch die Pfortader in die Leber. Die Leber ist also das erste Organ, in dem resorptive Fernwirkungen der Salze erwartet werden können.

Tabelle 8

Eiereiweiß Pepsin - Salzsäure

Verdünnung	ccm n/100 J		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	4,90	4,90	100	100
1/1000000	4,85	5,00	99	102
1/100000	4,90	5,00	100	102
1/10000	4,85	4,85	99	99
1/1000	5,00	4,85	100	99
1/100	5,00	4,80	102	98
1/10	4,85	5,10	99	104

Tabelle 9

Gelatine Pankreatin

Verdünnung	ccm n/100 J		% der Kontrolle	
	Trink-brunnen	Mutter-lauge	Trink-brunnen	Mutter-lauge
Kontrolle	7,55	7,55	100	100
1/1000000	7,50	7,60	99	101
1/100000	7,50	7,55	99	100
1/10000	7,55	7,55	100	100
1/1000	7,60	7,60	101	101
1/100	7,80	8,30	103	110
1/10	8,50	12,00	113	159

Bekanntlich ist die Leber das Organ, dem eine überragende Bedeutung im Mineralhaushalt zukommt. Wir wissen, daß, wenn man durch die Pfortader Salzlösungen injiziert, im Körper eine

andere Verteilung der Ionen stattfindet, als wenn dieselbe Salzlösung in den großen Kreislauf eingeführt wird. Im Gegensatz zu Natriumsalzen (Kochsalz und Natriumbikarbonat) werden Kalium- und Calciumsalze wie auch Phosphat nicht in der Leber zurückgehalten, sondern gelangen durch die Vena cava in den allgem. Kreislauf. Natriumsalze dagegen werden bei nicht allzu großer Zufuhr restlos in der Leber zurückgehalten. Bei stärkerer Zufuhr erscheint nur ein Teil in der Lymphe und im Blut, vor allem aber in der Galle.Hierdurch wird eine Ueberschwemmung des Körpers durch Natriumsalze verhütet und das Ionengleichgewicht im Blut gewährleistet. Kaliumsalze werden dabei sehr schnell durch die Niere ausgeschieden. Die Leber ist also gewissermaßen als eine Schleuse für Mineralstoffe aufzufassen, die zwischen die Resorptionsorgane — Magen, Darmtrakt, Pfortadersystem — und den allgemeinen Kreislauf zwischengeschaltet ist. Beim Ueberangebot an Natriumsalzen und in geringerem Umfang auch an Calciumsalzen werden diese Verbindungen in vermehrtem Maße in die Galle ausgeschieden und so die Abfuhr auf dem Blutwege vermieden. Ein Teil dieser Ionen wird mit der Fäces entfernt, der größere Teil dagegen der Leber erneut durch den Pfortaderkreislauf zugeführt. Bei langanhaltendem Choledochusverschluß, der zu einer direkten Schädigung des Leberparenchyms führt, wird diese Rolle der Leber für den Ionenausgleich hinfällig. Die sonst durch die Galle abgegebenen Salze treten nun vermehrt ins Blut über. Bei Leberparenchymstörungen gelangen die vom Magen-Darmwege aufgenommenen Salze ungehindert durch die Leber in den großen Kreislauf. Das Ionengleichgewicht im Blute wird erheblich gestört. Bei schwerer Lebererkrankung mit cholämischen Erscheinungen sinken die Chlorwerte im Blut leicht ab, oft auch die Calciumwerte, während der Kaliumgehalt erhöht ist. In vielen Fällen besteht eine Natriopenie. Diese Erkrankungen lassen sich erfolgreich mit großen Gaben von Calciumchlorid und kleinen Gaben Kochsalz behandeln. Der normale Ionenantagonismus Natrium — Calcium — Kalium wird wiederhergestellt.

Die wasserregulierende Funktion der Leber, die bei Lebercirrhose stark gestört ist, läßt sich durch Salze günstig beeinflussen. Kochsalz führt ähnlich wie bei nephritischen und diabetischen Oedemen zu einer starken Verschlechterung der Wasserausscheidung, Kalium- und Ammoniumchlorid dagegen bewirken eine Steigerung der Diurese. In diesen Fällen der Leberparenchyumschädigung empfiehlt sich die therapeutische Verwendung von Kaliumsalzen.

Die sekretorischen Leberfunktionen werden vor allem durch Calciumchlorid, weniger durch Kaliumchlorid gesteigert, während Natriumsalze die Gallenproduktion hemmen. Betrachten wir die Zusammensetzung von Kreuznacher Wässern, so ersieht man ohne weiteres, daß gerade die perorale Zufuhr von Mutterlauge wegen des geringen Gehaltes an Natriumionen in hohem Maße geeignet ist, Leberstörungen günstig zu beeinflussen.

Des weiteren ist die Leber das wichtigste Stoffwechselorgan, vor allem des Kohlenhydratstoffwechsels, ferner das Entgiftungsorgan für sehr viele endogene und exogene Gifte. Erinnert sei hier nur an die Harnstoffbildung und die Bildung von sog. gepaarten Schwefel- und Glukoronsäuren. Bei Leberschädigungen werden diese Teilfunktionen mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen.

Eine Zentralstellung nimmt die Leber im Kohlenhydratstoffwechsel ein. Die Leber hat hier die Aufgabe, die durch die Verdauung aus den Kohlenhydraten gebildeten Hexosen, Glukose, Fruktose und Galaktose zu dem Depot-Kohlenhydrat Glykogen aufzubauen und dieses nach Bedarf als Glukose (Blutzucker) den Organen zuzuführen. Der normale Blutzuckergehalt von 0,1 % wird auf hormonalem Wege aufrecht erhalten. Eine Erregung des parasympathischen Systems steigert die Insulinproduktion und damit den Aufbau des Glykogens, während eine Erregung des Sympathicus die Zuckerbildung aus Glykogen fördert und somit zu einer Hyperglykämie führt. Calciumsalze steigern den Sympathicustonus, während Kalium- und Magnesiumsalze antagonistisch den Tonus des parasympathischen Systems erregen. In Kreuznacher Trinkbrunnen und Mutterlauge haben wir ein Gemisch von Salzen vor uns, von denen besonders auch dem Anion eine spezifische Wirkung auf die kohlenhydratabbauenden Teilreaktionen zukommt (Cl-Ionen).

In nachfolgenden Versuchen wurde die Zuckerbildung aus Stärke durch Lebergewebe untersucht. Im zerkleinerten Lebergewebe erfolgt nur ein Abbau des Leberglykogen, niemals aber ein Aufbau, da im Gegensatz zur intakten Leber Substrat (Glykogen) und Ferment räumlich nicht voneinander getrennt sind.

Die Versuchsanordnung lehnt sich an die in Versuchsreihe I beschriebenen Diastaseversuchen an. Die Versuche wurden in ungepufferter Lösung (Tabelle 10), in Acetatpufferlösung und Boratpufferlösung durchgeführt. Versuchsdauer betrug 5 Std. bei Zimmertemperatur. Die Versuche hatten folgende Zusammensetzung:

5 g Lebergewebe.
10 ccm Wasser bzw. Pufferlösung.
5 ccm 5%ige lösliche Stärkelösung bzw. im Nullversuch Wasser.
5 ccm Zusatz bzw. im Null- und Kontrollversuch Wasser.

Nach 5 Stunden wurde der Flascheninhalt in einen 200 ccm Meßkolben überführt und mit 10 ccm gesättigter Zinksulfatlösung und einigen Tropfen Phenolphthaleinlösung versetzt. Darauf wurde unter Umschütteln 33%ige Natronlauge bis zur Rotfärbung des Phenolphthaleins hinzugefügt und die Rotfärbung wieder mit einigen Tropfen Zinksulfatlösung beseitigt. Durch Umsetzung des Zinksulfats mit Natronlauge bildet sich Zinkhydroxyd, durch das alle Eiweißstoffe und sonstige die Zuckerbestimmung störenden Substanzen niedergeschlagen werden. Nach Auffüllen des Kolbens bis zur Marke und häufigerem Umschütteln wird nach einigen Stunden der Niederschlag auf einer Porzellannutsche abgesaugt und im Filtrat die Zuckerbestimmung nach Willstätter und Schudel in der eingangs beschriebenen Weise in 50 ccm des Filtrates vorgenommen. 1 ccm n/10 Jodlösung entspricht 9,0 mg Glukose. Die Glukosewerte beziehen sich auf 100 g Lebergewebe.

Wie aus den Tabellen 10—12 hervorgeht, wird die Zuckerbildung aus Stärke — Glykogen verhält sich nach den Erfahrungen des Institutes gleich — durch Trinkbrunnen und Mutterlauge gesteigert. Die Größe des Umsatzes ist weitgehend abhängig von der Art der Suspensionsflüssigkeit. Die Steigerung der Zuckerbildung ist am größten bei stark saurer Reaktion (Tabelle 10), besonders stark durch 1 : 100 Trinkbrunnen. Hier beträgt die Zuckerbildung das doppelte des Kontrollversuches ohne Salzzusatz. In ungepufferter Lösung, bei der eine schwach saure Reaktion infolge eines Milchsäuregehaltes der Lösung von ca. 0,04 % besteht, ist die Zuckerbildung erheblich schwächer durch Trinkbrunnen angeregt. Mutterlauge ist hier in stärkeren Verdünnungen ohne Einfluß und hemmt in höheren Konzentrationen die Zuckerbildung um rund 20 %. In saurem Milieu (Tabelle 10 und 11) ist Trinkbrunnen der Mutterlauge an Wirkungsstärke deutlich überlegen, bei alkalischer Reaktion dagegen (Tabelle 12) wirkt Mutterlauge energischer auf die Zuckerbildung ein als Trinkbrunnen.

Nach Strickling wird ohne Pufferzusatz die Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber durch Calciumsalze herabgesetzt, durch Magnesium- und Strontiumsalze gefördert. Beim Zusammenwirken von Calcium- und Magnesiumsalzen ist die

Tabelle 10

Leber (Hund) ohne Puffer

Versuchsanordnung	mg % Glukose		Glukosenachbildung : mg %		% der Kontrolle	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Direkter Vers.	2040	2040	0	0	—	—
Nullversuch	2140	2140	100	100	—	—
Kontrollvers.	2860	2860	820	820	100	100
1/1000000	2910	2800	870	760	106	93
1/100000	2990	2830	950	790	116	96
1/10000	2970	2830	930	790	114	96
1/1000	3170	2880	1130	840	130	102
1/100	3170	2700	1130	660	130	81
1/10	3100	2640	1060	620	129	76

Tabelle 11

Leber (Hund) Acetatpuffer, $P_H = 4{,}65$, m/50

Versuchsanordnung	mg % Glukose		Glukosenachbildung : mg %		% der Kontrolle	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Direkter Vers.	2040	2040	0	0	—	—
Nullversuch	2220	2220	180	180	—	—
Kontrollvers.	2720	2720	680	680	100	100
1/1000000	3020	2700	980	660	144	97
1/100000	3100	2660	1060	620	156	91
1/10000	3090	3020	1050	980	155	144
1/1000	3340	3160	1300	1120	191	165
1/100	3400	3220	1360	1180	200	174
1/10	3260	3080	1220	1040	180	153

Tabelle 12

Leber (Hund) Boratpuffer, $P_H = 8{,}2$, m/50

Versuchsanordnung	mg % Glukose		Glukosenachbildung : mg %		% der Kontrolle	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Direkter Vers.	2040	2040	0	0	—	—
Nullversuch	2310	2310	270	270	—	—
Kontrollvers.	2910	2910	870	870	100	100
1/1000000	2910	3000	870	960	100	110
1/100000	2990	3080	950	1040	109	120
1/10000	3040	3260	1000	1220	115	140
1/1000	2960	2320	920	1280	106	147
1/100	3180	3180	1140	1140	131	131
1/10	3080	2800	1040	760	120	88

Zuckerbildung gesteigert. Magnesium hebt hierbei die Wirkung des Calciums auf, sodaß nur die Magnesiumwirkung sichtbar bleibt. Die nach Injektion von Calciumsalzen auftretende Hyperglykämie kann also nicht auf eine direkte Calciumwirkung auf die Zuckerbildung aus Glykogen in der Leber bezogen werden, da ja Calciumsalze die Zuckerbildung hemmen. Für die Hyperglykämie dürfte vor allem die erregende Wirkung der Calciumsalze auf den Sympathicus verantwortlich gemacht werden, die ihrerseits infolge einer vermehrten Adrenalinausschüttung zu einer Zuckerausscheidung aus der Leber führt.

Aus den Versuchen geht eindeutig hervor, daß durch Trinkkuren mit Kreuznacher Wässern der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber stark verändert wird. In unseren Versuchen, in denen nur die Zuckerspaltung, aber nicht der Zuckeraufbau einer Untersuchung zugängig waren, ergab sich eine deutliche Steigerung des Kohlenhydratabbaus. Da die Zucker auf- und abbauenden Vorgänge das Werk derselben Fermente sind, so darf aus unseren Versuchen mit einem gewissen Vorbehalt gefolgert werden, daß auch der Aufbau von Glukogen durch die Salzmischungen gefördert wird. Damit die guten Erfahrungen der Trinkkurbehandlung bei Diabetes dem Verständnis nähergebracht.

IV. Untersuchung der Milchsäurebildung im Gewebe.

Während in der Leber das Endprodukt des anaeroben Glykogenabbaues die Glukose ist, geht der Kohlenhydratabbau im Skelettmuskel sehr viel weiter. Hier wird das durch die Tätigkeit der Gewebsamylase gebildete Hexosemolekül zu Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, den sog. Triosen, aufgespalten, die sich zu Milchsäure stabilisieren. Da wir bei der Resorption von Salzen mit Fernwirkungen zu rechnen haben, wurde in den folgenden Versuchen der Einfluß der Salzlösungen auf die Milchsäurebildung aus Glykogen durch zerkleinerten Skelettmuskel unter anaeroben Bedingungen untersucht. Die Versuchsanordnung ist eingehend bei Haarmann (Biochem. Z. 255, 103, 1932) beschrieben.

Die Versuche hatten folgende Zusammensetzung:

5 g fein zerkleinerter Muskel,
10 ccm Phosphatpufferlösung Ph = 7,36, m/40,
5 ccm 1%ige Glykogenlösung bzw. im Nullversuch 5 ccm Wasser,
5 ccm Zusätze bzw. im Null- und Kontrollversuch 5 ccm Wasser.

Die Versuche wurden in evakuierten Gefäßen drei Stunden lang im Wasser eines Thermostaten von 38° gehalten, sodann durch Zusatz von Sublimat-Salzsäure unterbrochen. Die Milchsäure wurde titrimetrisch nach Entfernung der Kohlenhydrate durch Kupfer-Kalkfällung nach Verfahren von Friedemann, Cotonio und Shaffer ermittelt. Die Milchsäurewerte beziehen sich auf die verwendete Gewebsmenge.

Wie aus den Versuchen der Tabelle 13 zu entnehmen ist, wird die Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel durch stärkere Verdünnungen von Trinkbrunnen und Mutterlauge, wie sie bei der therapeutischen Anwendung im Organismus auftreten können, nicht verändert. Höhere Konzentrationen Mutterlauge und Trinkbrunnen hemmen die Milchsäurebildung. Die Verdünnung 1 : 10 Mutterlauge hebt die Milchsäurebildung fast vollkommen auf.

Die Hemmung der Milchsäurebildung durch höhere Salzkonzentrationen dürfte, wie eine Arbeit von Strickling aus dem hiesigen Institut zeigt, auf dem schädigenden Einfluß von Calcium- und Strontiumsalzen beruhen, während Magnesiumsalze die Milchsäurebildung fördern.

Im Gegensatz zum Skelettmuskel baut der Herzmuskel und alle übrigen Organe das Glykogen nur in sehr geringem Umfange bis zur Milchsäure ab. Diese Organe wandeln dagegen

Glukose in Milchsäure um, während dem Skelettmuskel diese Fähigkeit nur in geringem Umfang zukommt, wie die eingehenden Untersuchungen Haarmann's gezeigt haben (Bioch. Z. 255, 103, 1932). In Tabelle 14 sind die Ergebnisse eines derartigen Versuches mit Herzmuskel vom Hund zusammengestellt.

Wie die Versuche zeigen, ist die Milchsäurenachbildung aus Glukose, deren Gehalt in den Versuchsansätzen 0,2 % betrug, sehr erheblich. Diese Milchsäurenachbildung wird durch stärkere Verdünnungen von Trinkbrunnen und Mutterlauge sehr erheblich gesteigert, durch Trinkbrunnen maximal um 53 %, durch Mutterlauge um 40 %. In höheren Konzentrationen hemmt der Zusatz der Salzlösungen die Milchsäurebildung. Eine Konzentration 1 : 10 Mutterlauge hebt die Milchsäurebildung fast vollkommen auf, eine solche von 1 : 1000 verringert sie um rund 50 %.

Die Versuche lassen erkennen, daß bereits starke Verdünnungsgrade der Salzmischungen sehr stoffwechselwirksam sind. Wir dürfen also erwarten, daß bei der peroralen Zufuhr der Salze der Herzstoffwechsel angeregt wird.

Tabelle 13

Skelettmuskel (Kaninchen)

Versuchsanordnung	mg % Milchsäure		Milchsäurenachbildung: mg %		Säurenachbildg.: % der Kontrolle	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Direkter Vers.	810	810	0	0	—	—
Nullversuch	1137	1137	327	327	—	—
Kontrollvers. (Glykogen)	1833	1833	1023	1023	100	100
1/1000000	1830	2046	1020	1236	100	101
1/100000	1770	1836	960	1026	94	100
1/10000	1863	1812	1053	1002	103	98
1/1000	1788	1755	978	945	96	92
1/100	1854	1353	1044	543	102	54
1/10	1689	873	879	63	86	6

Tabelle 14

Herzmuskel (Hund)

Versuchsanordnung	mg % Milchsäure		Milchsäurenachbildung: mg %		Säurenachbildg.: % der Kontrolle	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Direkter Vers.	480	480	0	0	—	—
Nullversuch	696	696	216	216	—	—
Kontrollvers. (Glukose)	1062	1062	582	582	100	100
1/1000000	1362	1188	882	708	152	122
1/100000	1368	1296	888	816	153	140
1/10000	1368	954	888	474	153	82
1/1000	1068	762	588	282	101	48
1/100	972	654	492	174	85	30
1/10	954	510	474	30	82	5

V. Untersuchung der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

In den bisher besprochenen Versuchen wurden fermentative Vorgänge untersucht, zu deren Zustandekommen Sauerstoff entbehrlich ist. Die eigentlichen Oxydationsvorgänge in der Zelle greifen nicht direkt am intakten Nährstoffmolekül, Eiweiß, Fett oder Kohlenhydrat, an, sondern erst an deren hydrolytischen Spaltungsprodukten. Bei den Kohlenhydraten sind es Stoffe mit drei Kohlenstoffatomen, bei den Eiweißstoffen die Aminosäuren.

Nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse sind an dem Zustandekommen von Oxydationsvorgängen in der Zelle zwei Faktoren beteiligt, einmal die Aktivierung der Wasserstoffmoleküle der Nährstoffe durch besondere Dehydrierungsfermente = Dehydrasen und dann aber auch die Aktivierung des Sauerstoffmoleküls selbst durch das eisenhaltige Atmungsferment Warburg's. Nach der Anschauung von Wieland kommen bekanntlich die biologischen Oxydationsvorgänge nicht dadurch zustande, daß die oxydablen Substanzen Sauerstoff aufnehmen, sondern Wasserstoff abspalten. Wieland bezeichnet diese Theorie als Dehydrierungstheorie. Der durch die Tätigkeit der Dehydrasen aktivierte Wasserstoff wird dann durch Sauerstoff unter Bildung von Wasser gebunden. Der Sauerstoff tritt also nicht

direkt in das Molekül der oxydierten = dehydrierten Verbindung ein. Eine Dehydrierung muß auch dann stattfinden, wenn der aktivierte Wasserstoff sonstwie chemisch gebunden wird. Diese Annahme Wielands besteht zu Recht. So konnten Hahn und Haarmann eine sauerstofflose „Oxydation" einer Reihe im Stoffwechsel vorkommender Säuren durchführen z. B. Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Glyzerinphosphorsäure, Hexosediphosphorsäure, Hexosemonophosphorsäure, Adenylsäure. Die dabei entstehenden Abbauprodukte wurden in allen Fällen isoliert. Bei Säuren mit mehr als 3 Kohlenstoffatomen entstand hierbei als Folge der Verkürzung der Reaktionskette Kohlendioxyd. Der aktivierte Wasserstoff wurde in ihren Versuchen vom Methylenblau aufgenommen, das hierdurch, also durch Aufnahme von Wasserstoff, zu der farblosen Leucoverbindung reduziert wurde. Ein Beispiel soll diesen Vorgang veranschaulichen: CH_3 — CHOH — COOH Milchsäure minus 2 H = CH_3 — CO — COOH Brenztraubensäure; CH_3 — CHOH — COOH + Methylenblau = CH_3 — CO — COOH + Methylenweiß.

Thunberg führte die Methylenblaumethode ein, um dehydrierende Fermente nachzuweisen. Die Methodik ist eingehend bei Ahlgren beschrieben worden. Nach der Anschauung Warburg's sind für das Zustandekommen von biologischen Oxydationsvorgängen eine Aktivierung des Sauerstoffs durch das eisenhaltige Atmungsferment notwendig und gleichzeitig eine Auflockerung der oxydalen Substanzen an der Oberfläche der Zellen. Die Oxydationen sind also das Werk von unspezifischen Oberflächenkräften und der Eisenkatalyse. Eine Aktivierung der Wasserstoffmoleküle wird von Warburg geleugnet, wie andererseits eine Aktivierung des Sauerstoffmoleküls durch Wieland bestritten wird. Beiden Theorien ist gemeinsam, daß das Sauerstoffmolekül mit dem Substratmolekül selbst direkt nicht in Reaktion tritt. Nach Warburg wird das Eisen des Atmungsfermentes durch Sauerstoff in die dreiwertige Oxydationsstufe übergeführt. Das dreiwertige Eisen wird sodann von der oxydablen Substanz zu zweiwertigem Eisen reduziert und dadurch selbst oxydiert.

In den in Tabelle 15—17 wiedergegebenen Versuchen wurde das Dehydrierungsvermögen des Skelettmuskels und der Leber vom Rind in der Thunberg'schen Versuchsanordnung in der von Hahn und Haarmann modifizierten Form untersucht. Zu den Einzelversuchen wurden je 0,2 g fein zerkleinertes Gewebe verwendet, denen 0,4 ccm einer Methylenblaulösung 1 : 2000 und 0,6 ccm der Salzmischungen bzw. im Kontrollversuch Wasser

Tabelle 15
Skelettmuskel (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit: Minuten		Dehydrierungsvermögen	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Kontrolle	15,0	14,5	100	100
1/1000000	14,5	7,5	103	193
1/100000	15,0	11,5	100	125
1/10000	15,0	23,0	100	63
1/1000	14,5	37,5	103	39
1/100	16,0	140,0	94	10
1/10	33,0	∞	45	0

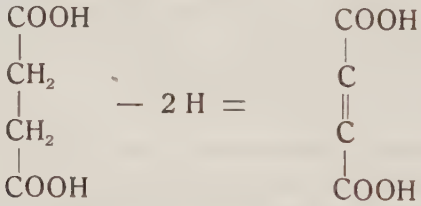
Tabelle 16
Skelettmuskel (Rind) Zusatz von bernsteinsaurem Natrium

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit: Minuten		Dehydrierungsvermögen	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Kontrolle	11,0	15,0	100	100
1/1000000	11,0	10,5	100	143
1/100000	11,0	14,0	100	107
1/10000	11,0	16,5	100	91
1/1000	11,0	17,0	100	88
1/100	11,0	17,5	100	86
1/10	12,5	62,5	88	24

zugesetzt worden waren. Die Versuchsansätze wurden in Reagenzgläschen evakuiert und diese nach genügender Evakuierung abgeschmolzen, um die Mitwirkung von Sauerstoff auszuschließen; denn in Gegenwart von Sauerstoff wird das reduzierte farblose Methylenblau sofort wieder zum Farbstoff oxydiert.

Nach einer bestimmten Zeit, die von der Größe des Dehydrierungsvermögens abhängig ist, ist der Inhalt der Gläschen farblos. Je kürzer die Entfärbungszeit, umso größer ist das Dehydrierungsvermögen des Gewebes. Es ergibt sich aus dem reziproken Wert der Entfärbungszeit.

Zu den Versuchen der Tabelle 16 wurde stark mit Wasser ausgewaschener Skelettmuskel verwendet. Durch das Auswaschen gehen alle Nährstoffe des Gewebes verloren, sodaß derart vorbehandelter Muskel wegen Mangel an Substrat, Methylenblau zu entfärben oder Sauerstoff aufzunehmen, nicht imstande ist. Durch Zusatz von bernsteinsaurem Natrium wird das Dehydrierungs- und Oxydationsvermögen wieder hergestellt werden, wobei Fumarsäure gebildet wird.



Wie die Versuche zeigen, werden die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel (Tabelle 15) durch Trinkbrunnen nicht verändert, durch starke Verdünnungen von Mutterlauge aber sehr erheblich beschleunigt. Höhere Konzentrationen heben das Dehydrierungsvermögen vollkommen auf. Auch nach Zusatz von bernsteinsaurem Natrium (Tabelle 16) sehen wir im wesentlichen dieselben Einwirkungen wie im frischen Muskel mit der Einschränkung, daß die Dehydrierung der Bernsteinsäure durch hohe Konzentrationen von Trinkbrunnen und Mutterlauge erheblich schwächer in Mitleidenschaft gezogen wird als die Summe der Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel.

Die Versuche mit Lebergewebe (Tabelle 17) zeigen ein wesentlich anderes Ergebnis wie die Versuche mit Skelettmuskel. Hier finden wir eine erhebliche Steigerung des Dehydrierungsvermögens durch starke Verdünnungen von Trinkbrunnen und zwar erheblich stärker als durch Mutterlauge. Höhere Konzentrationen von Trinkbrunnen von 1 : 10 000 — 1 : 10 sind vollkommen unwirksam. Die höchste Konzentration Mutterlauge 1 : 10 verzögert die Entfärbung von Methylenblau sehr stark (um 41 %), hebt sie aber nicht wie im Skelettmuskel völlig auf.

Diese Versuche bilden eine Bestätigung der Arndt-Schulz'schen Regel, wie z. B. auch Versuche über die Milchsäurebildung im Herzmuskel. Durch hohe Konzentrationen von Mutter-

lauge werden die Stoffwechselvorgänge sehr stark eingeschränkt, mitunter sogar vollkommen unterdrückt und durch sehr starke Verdünnungen sogar erheblich gesteigert. Andererseits sehen wir (Tabelle 18), daß Stoffe überhaupt erst wirksam werden, wenn sie hinreichend verdünnt werden. Die Wirkung nimmt also mit der Verdünnung und nicht mit der Konzentration zu.

Tabelle 17

Leber (Rind) ohne Zusatz

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit: Minuten		Dehydrierungsvermögen	
	Trinkbrunnen	Mutterlauge	Trinkbrunnen	Mutterlauge
Kontrolle	15,0	15,0	100	100
1/1000000	6,5	11,5	231	131
1/100000	10,5	15,0	143	100
1/10000	15,0	17,0	100	88
1/1000	16,0	17,5	94	86
1/100	15,0	20,5	100	73
1/10	15,0	25,5	100	59

VI. Untersuchung der Oxydationsvorgänge.

Nach den heute allgemein vertretenen Anschauungen sind die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe die vorbereitenden Reaktionen für die eigentlichen Oxydationen. Der durch Eisen aktivierte Sauerstoff reagiert also mit dem durch die Dehydrasen aktivierten Wasserstoff der Nährstoffmoleküle. Die Wieland'sche Dehydrierungstheorie und die Warburg'sche Sauerstoffaktivierungstheorie haben also beide ihre Gültigkeit, wenn auch nicht in der strengen Formulierung ihrer Urheber.

In den Tabellen 18—21 wiedergegebenen Versuchen wurde das Oxydationsvermögen des Skelettmuskels und der Leber geprüft. Die Versuchsanordnung war die allgemein bekannte Warburg'sche Methode mit Barcroft-Manometern. Die in den Tabellen angegebenen Sauerstoffwerte beziehen sich auf 1 g Gewebe

und 1 Std. Versuchsdauer bei einer Thermostatentemperatur von 30 °. Als Suspensionsflüssigkeit diente einmal gewöhnliches Wasser und Phosphatpufferlösung von Ph = 7,36, m/40, entsprechend der Blutreaktion. In ungepufferter Lösung besteht eine saure Reaktion, die durch die beim Zerkleinern des Gewebes gebildete Milchsäure entsteht.

Tabelle 18

Trinkbrunnen Skelettmuskel (Rind)

Verdünnung	cmm O_2		O_2 : % der Kontrolle	
	ohne Puffer	Phosphat-puffer	ohne Puffer	Phosphat-puffer
Kontrolle	108	390	100	100
1/1000000	104	388	97	100
1/100000	109	408	101	105
1/10000	113	423	105	108
1/1000	124	432	115	111
1/100	138	383	128	98
1/10	157	240	145	62

Tabelle 19

Mutterlauge Skelettmuskel (Rind)

Verdünnung	cmm O_2		O_2 : % der Kontrolle	
	ohne Puffer	Phosphat-puffer	ohne Puffer	Phosphat-puffer
Kontrolle	138	435	100	100
1/1000000	134	460	97	106
1/100000	142	493	103	113
1/10000	153	346	111	80
1/1000	81	210	59	48
1/100	67	91	49	21
1/10	51	66	37	15

Tabelle 20

Trinkbrunnen Leber (Rind)

Verdünnung	cmm O_2		O_2 : % der Kontrolle	
	ohne Puffer	Phosphat-puffer	ohne Puffer	Phosphat-puffer
Kontrolle	138	172	100	100
1/1000000	136	168	99	98
1/100000	170	176	123	102
1/10000	174	175	126	102
1/1000	187	189	135	110
1/100	193	144	140	84
1/10	233	116	169	68

Tabelle 21

Mutterlauge Leber (Rind)

Verdünnung	cmm O_2		O_2 : % der Kontrolle	
	ohne Puffer	Phosphat-puffer	ohne Puffer	Phosphat-puffer
Kontrolle	147	140	100	100
1/1000000	150	159	102	113
1/100000	169	171	115	122
1/10000	180	139	122	100
1/1000	158	116	107	83
1/100	133	81	91	58
1/10	44	64	30	46

Die Versuche zeigen zunächst einmal, daß in ungepufferter Lösung, also bei saurer Reaktion, die Sauerstoffaufnahme im Skelettmuskel wesentlich niedriger ist als in den Versuchen mit

Phosphatpuffer. Trinkbrunnen steigert in ungepufferter Lösung mit zunehmender Konzentration die Sauerstoffaufnahme des Skelettmuskels und der Leber, 1 : 10 Trinkbrunnen die Sauerstoffzehrung des Skelettmuskels um 45 %, die der Leber um 69 %. In Phosphatpufferlösung kehrt sich die Wirkungskurve um. Wir sehen hier in stärkeren Verdünnungen eine leichte Förderung der Oxydation, in höheren Konzentrationen eine Hemmung. Die Versuche bilden ein typisches Beispiel dafür, daß die Wirkungsrichtung und auch die Wirkungsstärke eines Giftes weitgehend vom Säuregrad der Zellen und der Körpersäfte abhängig ist. Da bei der Muskelkontraktion eine saure Reaktion auftritt infolge der gebildeten Milchsäure, so ist zu erwarten, daß die Stoffwechselvorgänge im Muskel durch Trinkbrunnen eine Förderung erfahren.

Mutterlauge, die ja als Trinkbrunnen aufzufassen ist, dem die Hauptmenge des Kochsalzes entzogen ist, verhält sich grundsätzlich in ungepufferter Lösung anders wie Trinkbrunnen. In hohen Konzentrationen tritt eine sehr starke Hemmung der Oxydationsvorgänge ein, die mit zunehmender Verdünnung nachläßt und bei einer gewissen Konzentration in eine Förderung umschlägt. Die fördernden Einflüsse sind nicht sehr groß, sie machen maximal im Skelettmuskel 11—13 % aus und in der Leber 22 %.

Besprechung der Versuchsergebnisse und Zusammenfassung.

In den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde der Nachweis geführt, daß Trinkbrunnen und Mutterlauge die Stoffwechselvorgänge im Körper tiefgreifend verändern. Die Verdauung von Stärke wird beschleunigt, die Eiweißverdauung wird nicht verändert. Die Glykogenspaltung zu Zucker in der Leber wird bei stark saurer wie auch bei schwach alkalischer Reaktion, dem Säuregrad des Blutes entsprechend, erheblich gefördert. Der Abbau des Glykogens im Skelettmuskel zu Milchsäure wird durch stärkere Verdünnungen beider Salzlösungen nicht gefördert, durch höhere Konzentrationen gehemmt. Die Verwertung der Glukose durch den Herzmuskel wird durch starke Verdünnungen ganz erheblich verbessert, durch höhere Konzentrationen, die sich praktisch im Körper nie erreichen lassen, gehemmt. Die Dehydrierungsvorgänge in der Leber und im Skelettmuskel werden in der gleichen Richtung verändert wie die Milchsäurebildung der Glukose im Herzmuskel. Auch die Oxydationsvorgänge in der Zelle werden unter natürlichen Bedingungen im Organismus, also bei schwach alkalischer Reaktion, durch starke Verdünnungen angeregt, durch höhere Konzentrationen verzögert.

Wir sehen also unter der Wirkung der Salzlösungen eine Steigerung der Stoffwechselvorgänge eintreten. Es ist damit ein experimenteller Beweis für die stimulierende Wirkung auf den Stoffwechsel erbracht worden. Inwieweit hieran das in den Kreuznacher Wässern enthaltene Radium beteiligt ist, läßt sich nicht entscheiden. Es wäre hierfür notwendig, die Wirkung von reinen Radiumsalzen zu erforschen, was uns der hohen Kosten halber nicht möglich ist.

Sehen wir uns die Analyse der Mutterlauge, wie sie von A s c h o f f aufgestellt wurde, an, so ergeben sich auch für die innerliche Zufuhr von Mutterlauge — etwa ein Teelöffel Mutterlauge auf 1 Glas Wasser mit Himbeersaft als Geschmackskorrigenz — eine Reihe von Verwendungsmöglichkeiten. Durch den Entzug der Hauptmenge des Kochsalzes haben wir in der Mutterlauge eine Lösung vor uns, die stark entquellende Wirkungen auf die Gewebskolloide besitzen. Die Mutterlauge wäre also in all den Fällen angezeigt, bei denen im Körper ein erhöh-

ter Quellungszustand der Kolloide vorliegt, z. B. bei Nierenerkrankungen mit Oedemen, Diabetes, Herzinsuffizienz mit Oedemen. Da alle entquellend wirkenden Salze gleichzeitig entzündungswidrig sind, so kämen alle die Erkrankungen in Frage, bei denen eine erhöhte Entzündungsbereitschaft oder eine Neigung zu Exsudationen besteht z. B. Lupus, exsudative Diathese, Urticaria, Akne, Psoriasis und alle allergischen Erkrankungen, Asthma, ferner Migräne, Angina pectoris, Gelenkrheumatismus und Magengeschwür.

Quellend wirken von den Kationen Lithium und Natrium, von den Anionen Rhodanid, Jodid, Bromid, Chlorid und Bicarbonat. Entquellend wirken von den Kationen Kalium, Magnesium, Strontium, Calcium und Barium, ferner von den Anionen Sulfat, Phosphat, Acetat, Citrat. Hinzu kommen noch als quellende Substanzen Traubenzucker, Säuren und Laugen. Für die quellende bzw. entquellende Wirkung eines Salzes ist also sowohl das Kation als auch das Anion maßgebend. Es addiert sich dabei die Wirkung der Einzelkomponenten. KCl wirkt entquellend auf die Gewebskolloide ein, weil das Kaliumion eine stärkere entquellende Wirkung besitzt als das Chlorion eine quellende. Dasgleiche gilt für Kaliumbikarbonat, während Kaliumjodid und Kaliumrhodanid infolge der sehr stark quellenden Wirkung der Anionen eine Gewebsquellung hervorruft.

Oedeme lassen sich durch entquellende Salze ausschwemmen, während quellend wirkende Stoffe die Oedeme steigern. Kaliumjodid z. B. als Exspektorans bei Nierenkranken, Diabetikern und Herzkranken mit Oedemen zu geben, wäre ein Kunstfehler. Die Diabetiker-Oedeme werden durch Kochsalz und Natriumbikarbonat vermehrt, durch die entsprechenden Kaliumsalze dagegen ausgeschwemmt. Ist der Quellungszustand der Gewebe gegenüber der Norm erhöht, so ist der Stoffaustausch zwischen Zellen und Blut erschwert, da von der Quellung besonders das Mesenchym betroffen wird. Wir wissen, daß die Gefäßkapillaren von der Zelle durch eine Schicht Mesenchym getrennt sind. Durch erhöhte Quellung ist die Diffusion durch das Kolloidfilter des Mesenchyms verlangsamt. So finden wir denn im diabetischen Organismus, bei dem infolge der Ueberschwemmung des Körpers mit Zucker der Quellungszustand der Kolloide gesteigert ist, schwere Ernährungsstörungen der Zelle. Hinzu kommt, daß durch den erhöhten Zuckergehalt des Gewebes das der Quellung entgegen wirkende Calcium in vermehrter Menge ausgeschwemmt wird. Von Ernährungsstörungen beim Diabetiker sei an dieser Stelle nur an die diabetische Gangrän und an die Paradentose erinnert. Von den Ernährungsstörungen

wird auch die Bauchspeicheldrüse selbst betroffen. Die Folge davon wiederum ist, eine verminderte Insulinproduktion durch den Inselapparat und eine weitere Verschlechterung des Diabetes. Für die Richtigkeit dieser Gedankengänge spricht der Umstand, daß durch eine entquellende Therapie, etwa durch Hunger, oder durch Verordnung von Rohkost, die durch einen großen Reichtum an Kaliumsalzen — also entquellenden Salzen — ausgezeichnet ist, auch an Citraten und Tartraten, der Quellungszustand des Pankreas zurückgeht, sodaß der Circulus vitiosus durchbrochen wird. Wir wissen, daß auf diese Behandlung hin die Toleranzgrenze für Kohlenhydrate ansteigt und daß die Hyperglykämie und damit das ursächliche Moment für die Verschlimmerung des Diabetes zurückgeht. Es sei hier noch auf eine weitere wichtige Tatsache hingewiesen. Kalium- und Magnesiumsalze steigern den Tonus des parasympathischen Systems. Da die Bauchspeicheldrüse ein parasympathisches Organ ist, steigt unter dem Einfluß dieser Salze die Insulinproduktion an. Durch die gleichzeitige entquellende Wirkung wird der Heilerfolg noch weiter gesteigert. Die gleichen günstigen Ergebnisse lassen sich mit Trinkbrunnen nicht erzielen, weil das Kochsalz im Trinkbrunnen vorherrscht. Es sei deswegen hier auf die Verwendung von Mutterlauge zu Trinkbrunnen für die Behandlung der oben angeführten Erkrankungen empfohlen.

Für die Behandlung von Nierenerkrankungen gelten dieselben Erwägungen. Es muß das Ziel sein, den erhöhten Quellungszustand der Niere zu beseitigen, durch den die Gefäße abgeschnürt werden. Erwähnt sei noch, daß gerade von Strontiumsalzen bekannt ist, daß sie bei der akuten Nephritis die Eiweiß- und Zylinderausscheidung im Harn stark einschränken.

Die günstige Wirkung einer kochsalzarmen Diät auf Hauterkrankungen ist gerade in den letzten Jahren besonders therapeutisch verwertet worden. Hingewiesen sei hier nur auf die günstigen Erfolge in der Lupusbehandlung.

Ein Indikationsgebiet für die Mutterlauge ist fernerhin die Tetanie der Säuglinge, die sich durch Calciumsalze vor allem in Verbindung mit Bromiden günstig beeinflussen läßt. Da ein großer Teil des Calciums im Darm als unlösliche Kalkseife der Resorption entgeht und nur der Säureanteil resorbiert wird, kommt es zu einer Säuerung des Blutes. Hierdurch wird die Alkalosis, die das allein wirksame ionisierte Calcium im Blut in nicht dissoziiertes Calcium überführt, beseitigt. Mit anderen Kalkpräparaten, z. B. Calciumlaktat, lassen sich derart günstige Wirkungen nicht erzielen, weil infolge Verbrennung der Milchsäure eine Säuerung des Blutes nicht eintritt.

Die adstringierende, gefäßabdichtende Wirkung des Calciums könnte mit Erfolg bei der Behandlung von Magengeschwüren verwertet werden, desgleichen die beruhigende Wirkung des Calciums auf den gesteigerten Muskeltonus.

Die allergischen Erkrankungen Asthma bronchiale und Urticaria werden, wie bekannt, durch Calciumsalze günstig beeinflußt, wegen der entquellenden Wirkung und der Erregung des Sympathicustonus.

Bei Herzerkrankungen mit Oedemen, Stauungskatarrhen des Magens, Leberschwellungen usw. führen die in der Mutterlauge enthaltenen entquellend wirkenden Salze zu einer Ausschüttung der Oedeme, wobei gleichzeitig der Herzmuskeltonus vor allem durch die Calcium- und Strontiumsalze gesteigert wird und die Vasomotoren durch die Bariumsalze erregt werden.

Bei Erkrankungen der Leber, langdauerndem Choledochusverschluß mit Parenchymschädigungen und Lebercirrhose stellt die Mutterlauge ein sehr brauchbares Mittel dar, um die Tätigkeit der Leberzellen anzuregen, wie oben eingehend auseinandergesetzt wurde.

Die Möglichkeiten der therapeutischen Anwendung von Mutterlauge ließen sich noch weiter ausbauen, es mögen aber hier die Hinweise genügen. Da die Indikationsgebiete für Trinkkuren mit Kreuznacher Trinkbrunnen ausreichend befestigt erscheinen, erübrigt es sich, sie nocheinmal erneut wissenschaftlich zu begründen.

Schrifttum.

Ahlgren: Skand. Arch. 47 (1925) Supplem.

Aschoff: Z. f. Kurortwissensch. 1. Jg., H. 11, 2. Jg., H. 5. — Z. f. Kurortwissensch. 1931, S. 405; Z. f. wissenschaftl. Bäderkunde 1930, H. 1. Das Vorkommen von Radium in den Kreuznacher Solquellen 1905. Die Radioaktivität der Deutschen Heilquellen und ihr Anteil an deren therapeutischer Wirkung. München 1925.

Aschoff u. Vollmer: Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 40.

Auerbach u. Pick: Kaiserl. Gesundheitsamt 43, 155, 1912.

Dickel, Karl: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Engelmann: Z. f. wissenschaftl. Bäderkunde 1930; Rekonvalescenz, Leipzig 1925.

Fischer: Inaugural-Dissertation, Münster 1932.

Groedel: Physikal. Therap. Bd. 30, S. 27.

Gronau: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Grunow: Reichsbäderadreßbuch, 6. Aufl. S. XXI.

Gudent: Kraus-Brugset, Spezielle Pathol. und Therap. 1922.

Hahn u. Haarmann: Z. f. Biol. 87, 107, 1928; 88, 89, 1929; 88, 587, 1929; 89, 231, 1930; 90, 231, 1930; 91, 315, 1931.

Haarmann: Biochem. Z. 255, 138, 1932; Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Biochem. Z. 255, 103, 1932; Biochem. Z. 256, 326, 350, 1932.

Haarmann u. Bartscher: Biochem. Z. 283, 301, 1936.

Haarmann u. Folsche: Biochem. Z. 283, 312, 1936.

Haake: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Harpuder: Z. f. wissenschaftl. Bäderkunde 1929, S. 264. Fortschrittl. Therap. 1932, S. 214. Wissenschaftl. Bäderkunde, III. Bd. S. 293. Wissenschaftl. Bäderkunde, IV. Bd., S. 85. Medizin. Welt 1930, Nr. 15. D. m. W. 1930, Nr. 1930, Nr. 17 u. f. Biochem. Z. 193, 380, 1928.

Heubner: Handb. d. Balneologie Bd. 5.

Hillen: Inaugural-Dissertation 1935, Münster.

Jürgens: Z. f. Kurortwissenschaft 1931, S. 409.

Kemen u. Neumann: Z. f. Balneologie 1910.

Krebs: Inaugural-Dissertation, Münster 1936.

Keller: Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte 1891.

Langstein u. Rietschel: Ztbl. f. d. ges. Physiol. 1908.

Leppelmann: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Marke: Inaugural-Dissertation, Münster 1934.

Myrbäck: Z. f. physiol. Chem. 159, 1, 1926.

Niggebrügge: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Nicolai: 33. Balneologen-Kongr. 1912.

Rathert: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

Schazillo: Physikal. Therap. Bd. 32, S. 173.

Stoklasa: Ueber den Einfluß der Radioaktivität auf den menschlichen Organismus, Berlin 1925.
Straßburger: Rekonvalenz, Leipzig 1925. Einführung in die Hydro- und Thermotherapie, Jena 1909.
Stiller: 20. Balneologen Kongr. 1899.
Schwenkenbecher: Arch. f. ges. Physiol. 1904.
Strasser: Z. f. wissenschaftl. Bäderkunde 1929, S. 561. Wiener med. Wo. 1932, Nr. 33.
Steinkamp: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.
Strickling: Inaugural-Dissertation 1934, Münster.
Teerling: Inaugural-Dissertation, Münster 1936.
Thunberg: Skand. Arch. 40, 1, 1920.
Többen: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.
Vogt: Mittelrheinische Studiengesellsch. f. Klimatol. u. Balneol. 1929. Bäderwirkung u. Hautfunktion, Berlin 1930. Wissenschaftl. Bäderkunde, I. Bd. S. 390. Medizin. Welt, 1930, N. u. 15.
Weichert: Rekonvaleszenz; Leipzig 1925.
Weiß: Z. f. ärztl. Fortbildg. 1928. Nr. 7.
Weißbein: Zentralbl. f. Herz- und Gefäßkrankh. 1913, H. 3.
Willstätter u. Schudel: Ber. d. chem. Ges. 51, 780, 1918.
Willstätter, Waldschmidt-Leitz, Hesse: Z. f. physiol. Chem. 126, 143, 1923.

Lebenslauf.

Ich, Helmut Friedrich Wilhelm Perabo, Sohn des Kaufmanns Wilhelm Perabo, wurde am 22. Mai 1906 zu Bad Kreuznach a. d. Nahe geboren. Nach 5jährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Humanistische Gymnasium in Bad Kreuznach, das ich nach bestandener Reifeprüfung im Jahre 1927 verließ. Alsdann studierte ich zunächst an den Universitäten Bonn und Heidelberg Medizin und bestand im Jahre 1930 an erster mein Physikum. Meine klinischen Semester absolvierte ich in München, Köln und Münster. Am 6. Dezember 1935 bestand ich nach längerer Krankheit mein medizinisches Staatsexamen in Münster i. W. und promovierte am 20. Mai 1936 zu Dr. med.

Helmut Perabo.